

(51)Int.Cl.⁵
C 07 H 19/23
A 61 K 31/70

識別記号 ADU
府内整理番号 8314-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 7(全 38 頁)

(21)出願番号 特願平4-336560
(22)出願日 平成4年(1992)11月24日
(31)優先権主張番号 特願平3-341916
(32)優先日 平3(1991)11月29日
(33)優先権主張国 日本 (JP)
(31)優先権主張番号 特願平4-69269
(32)優先日 平4(1992)2月18日
(33)優先権主張国 日本 (JP)
(31)優先権主張番号 特願平4-257306
(32)優先日 平4(1992)9月1日
(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000005072
萬有製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号
(72)発明者 小尻 勝久
茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社つくば研究所内
(72)発明者 近藤 久雄
茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社つくば研究所内
(72)発明者 荒川 浩治
茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社つくば研究所内

最終頁に続く

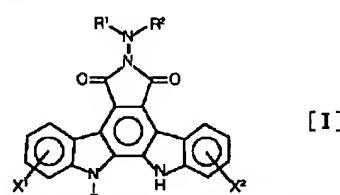
(54)【発明の名称】抗腫瘍性インドロビロロカルバゾール誘導体

(57)【要約】(修正有)

【構成】一般式 [I] で表わされる化合物又はその製薬学的に許容し得る塩、その製造法および当該化合物を含有する抗腫瘍剤。

モノー(又はジー)低級アルキルアミノ基、等を示す]で表される化合物又はその製薬学的に許容しうる塩。

【効果】本化合物は優れた抗腫瘍効果を有する。

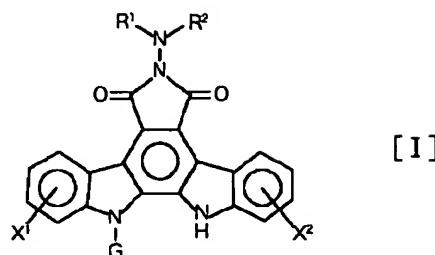


[式中、R¹及びR²は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アリール基、アラルキル基又は複素環基等或いは式: -Y-R³の基を示し、ここで、Yは-CO-, -CS-, 又は-SO₂-であり、R³は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基、複素環基等を示すか、或いはR¹とR²はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって複素環基を形成する等し、Gは五炭糖基又は六炭糖基を示し、X¹及びX²は水素原子、ハログン原子、アミノ基、

【特許請求の範囲】

【請求項 1】一般式

【化 1】

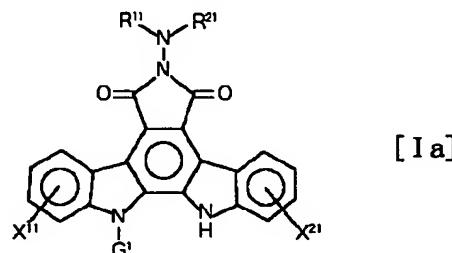


〔式中、R¹及びR²はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基又は複素環基（該低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基及び複素環基は、カルボキシル基、カルバモイル基、スルホ基、アミノ基、シアノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基及びハロゲン原子よりなる群から選ばれる1～5個の置換基を有していても良い）或いは式：-Y-R³の基を示し、ここで、Yはカルボニル基、チオカルボニル基又はスルホニル基を示し、R³は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基、低級アルコキシ基、ヒドラジノ基、アミノ基、アリールアミノ基、カルバモイル基又は複素環基（該低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基及び複素環基はハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、シアノ基及び低級アルコキシカルボニル基よりなる群から選ばれる1～4個の置換基を有しても良く、そして該アミノ基及びカルバモイル基はさらにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシル基、カルバモイル基及び低級アルコキシカルボニル基よりなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい）を示すか、或いはR¹とR²は一緒になって低級アルキリデン基（該低級アルキリデン基はアミノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基及びスルホ基よりなる群から選ばれる1～4個の置換基を有していても良い）を示すか、或いはR¹とR²はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって複素環基（該複素環基はアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基及びスルホ基よりなる群から選ばれる基で置換されていても良い低級アルキル基をその環上に有していても良い）を形成し、Gは五炭糖基又は六炭糖基を示し、X¹及びX²はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルコキシ基、カルボキシル基、低級

アルコシカルボニル基又は低級アルキル基を示す】で表される化合物又はその製薬学的に許容しうる塩。

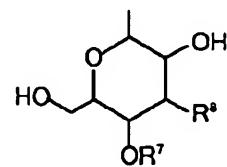
【請求項 2】一般式

【化 2】



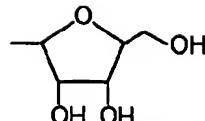
〔式中、R¹¹及びR²¹はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、アラルキル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、ビロリジニル基、ピペラジニル基、チアジニル基、チアゾリジニル基（該低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、アラルキル基及び複素環基は、カルボキシル基、カルバモイル基、シアノ基、ヒドロキシ基よりなる群から選ばれる1～5個の置換基を有していても良い）、或いは式：-Y-R³¹の基を示し、ここでYはカルボニル基、チオカルボニル基又はスルホニル基を示し、R³¹は水素原子、低級アルキル基、アリール基（該低級アルキル基、アリール基はハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、アミノ基及びカルボキシル基よりなる群から選ばれる1～4個の置換基を有していても良い）、アミノ基、ヒドラジノ基、アリールアミノ基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、ビロリジニル基、ピペラジニル基、チアジニル基又はチアゾリジニル基を示すか、或いはR¹¹とR²¹は一緒になってカルボキシル基を有していてもよい低級アルキリデン基を示すか、或いはR¹¹とR²¹はそれらが結合している窒素原子と一緒にになってピロリジニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ビロリジノ基又はピペラジニル基（これらの複素環基は、ヒドロキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基をその環上に有していてもよい）を形成し、G¹は式：

【化 3】



又は

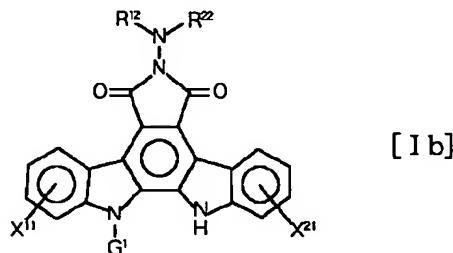
【化4】



の基を示し、ここで、R⁷は水素原子又は低級アルキル基を示し、R⁸はヒドロキシ基又はアミノ基を示し、X¹¹及びX²¹はそれぞれインドロピロロカルバゾール環の1又は2位及び10又は11位に結合しており、且つそれぞれ独立にハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基又はアラルコキシ基を示す]で表される化合物又は製薬学的に許容しうる塩。

【請求項3】一般式

【化5】

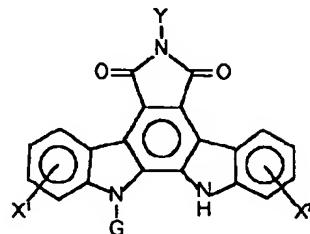


[式中、R¹²は水素原子又は低級アルキル基を示し、R²²は水素原子、低級アルキル基（該低級アルキル基は、カルボキシル基、カルバモイル基、ヒドロキシ基及びシアノ基よりなる群から選ばれる1～5個の置換基を有してもよい）、アリール基、アラルキル基（該アリール基及びアラルキル基は、ヒドロキシ基、カルボキシル基よりなる群から選ばれる1～4個の置換基を有してもよい）、ピリジル基、イミダゾリル基、イミダゾリニル基、チアゾリル基、ピロリジニル基、ビペラジニル基、或いは式：-Y-R³²の基を示し、ここで、Yはカルボニル基、チオカルボニル基又はスルホニル基を示し、Yがカルボニル基又はチオカルボニル基のときは、R³²は水素原子、低級アルキル基、アリール基（該低級アルキル基及びアリール基はハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、アミノ基及びカルボキシル基よりなる群から選ばれる1～4個の置換基を有してもよい）、アミノ基、ヒドラジノ基、アリールアミノ基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、ピリジル基、ピリミジニル基、イミダゾリニル基又はピロリジニル基を示し、そしてYがスルホニル基のときは、R³²は低級アルキル基又はアリール基を示すか、或いはR¹²とR²²は一緒になってカルボキシル基を有する低級アルキリデン基を示すか、或いはR¹²とR²²はそれらが結合していける窒素原子と一緒にピロリジニル基、ビペラジノ基又はビペラジニル基（これらの複素環基はヒドロキシ基を有してもよい低級アルキル基をその環上に有してもよい）を形成し、G¹、X¹¹及びX²¹は請求項

2に記載の意味を有する]で表される化合物又はその製薬学的に許容しうる塩。

【請求項4】一般式

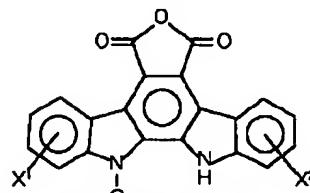
【化6】



[II]

又は

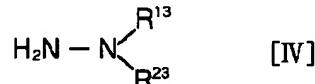
【化7】



[III]

[式中、Yは水素原子又は置換もしくは未置換の低級アルキル基を示し、X¹、X²及びGは請求項1記載の意味を有する]で表される化合物又はその官能基が保護された誘導体を、一般式

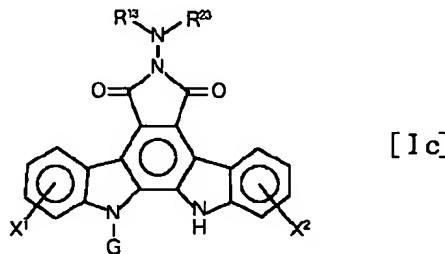
【化8】



[式中、R¹³及びR²³はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基又は複素環基（該低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基及び複素環基は、カルボキシル基、カルバモイル基、スルホ基、アミノ基、シアノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基及びハロゲン原子よりなる群から選ばれる1～5個の置換基を有してもよい）、或いは式：-Y-R³の基を示し、ここでYはカルボニル基、チオカルボニル基又はスルホニル基を示し、R³は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基、低級アルコキシ基、ヒドラジノ基、アミノ基、アリールアミノ基、カルバモイル基又は複素環基（該低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基及び複素環基はハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、シアノ基及び低級アルコキシカルボニル基よりなる群から選ばれる1～4個の置換基を有しても良好く、そして該アミノ基及びカルバモイル基はさらにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシル基、カルバモイル基及び低級アルコキシカルボニル基

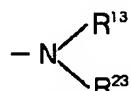
よりなる群から選ばれる基で置換されていても良い低級アルキル基でモノー又はジー置換されていてもよい)を示すか、或いはR¹³とR²³はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって複素環基(該複素環基はアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基及びスルホ基よりなる群から選ばれる基で置換されていても良い低級アルキル基をその環上に置換基として有していてもよい)を形成する]で表される化合物又はR¹³及びR²³が官能基を含む場合のその官能基が保護された誘導体と反応させ、そして必要に応じて生成物中に存在する保護基を除去して一般式

【化9】



[式中、R¹³、R²³、X¹、X²及びGは前記の意味を有する]で表される化合物を製造し、或いはR¹³及びR²³が水素原子を示す場合の上記式[I c]の化合物又はその官能基が保護された誘導体のアミノ基

【化10】



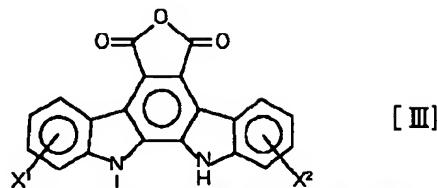
を、ホルミル化、アルキル化、アルケニル化、アルキニル化、アラルキル化、カルバモイル化、チオカルバモイル化、アルカノイル化又はスルホニル化するか、或いは一般式

【化11】

[式中、R⁶は水素原子又はカルボキシ基[X]基を示すか、或いは、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基及びスルホ基よりなる群から選ばれる1~4個の置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す]で表される化合物又はその官能基が保護された誘導体と縮合させ、そして必要に応じて生成物中に存在する保護基を除去し、或いはR¹³及び/又はR²³が二重結合を含む場合の上記式[I c]の化合物又は化合物[I c]と化合物[V]との縮合により製造される化合物或いはそれらの官能基が保護された誘導体の該二重結合を還元し、そして必要に応じて生成物中に存在する保護基を除去し、そして必要に応じて、得られる式[I]の化合物を製薬学的に許容しうる塩に変えることからなる請求項1記載の一般式[I]の化合物及びその製薬学的に許容しうる塩の製造法。

【請求項5】一般式

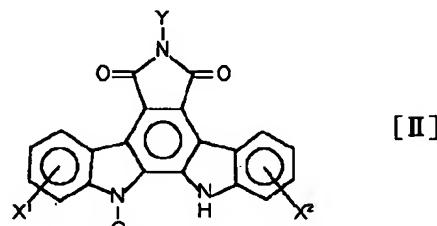
【化12】



[式中、X¹、X²及びGは請求項1記載の意味を有する]で表される化合物又はその官能基が保護された誘導体。

【請求項6】一般式

【化13】



[式中、Yは水素原子又は置換もしくは未置換の低級アルキル基を示し、X¹、X²及びGは請求項1記載の意味を有する]で表される化合物又はその官能基が保護された誘導体を塩基で処理することを特徴とする請求項5記載の一般式[III]の化合物の製造法。

【請求項7】請求項1記載の一般式[I]の化合物又はその製薬学的に許容しうる塩を含有する抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は医薬の分野で有用であり、さらに詳細には腫瘍細胞の増殖を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する新規なインドロピロロカルバゾール誘導体、その製法及びその用途に関する。

【0002】

【従来の技術】癌化学療法の分野においては、すでに多数の化合物が抗腫瘍剤として実用化されている。しかしながら、様々な種類の腫瘍に対してその効果は必ずしも充分ではなく、またこれらの薬剤に対する腫瘍細胞の耐性の問題が抗腫瘍剤の臨床上の使用を複雑にしている

【第47回日本癌学会総会記事、12~15頁(1988年)参照】。

【0003】このような状況下、癌治療の分野においては常に新規な制癌物質の開発が求められている。特に、既存の制癌物質に対する耐性を克服し、既存の制癌物質が充分に効果を発揮できない種類の癌に対して有効性を示す物質が必要とされている。

【0004】このような現状に鑑み、本発明者らは広く微生物代謝産物をスクリーニングした結果、抗腫瘍活性を有する新規な化合物BE-13793C(12, 13-ジヒドロ-1, 11-ジヒドロキシ-5H-インドロ

【2, 3-a】ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7(6H)-ジオノンを見出し、開示した「日本特開平3-20277号公報及びザ・ジャーナル・オブ・アンチビオティクス (J. Antibiotics) 第44巻、723~728頁(1991年) 参照】。

【0005】その後、BE-13793Cに化学修飾を加えて優れた抗腫瘍活性を有するインドロピロロカルバゾール化合物を創製し、開示した(国際公開 WO 91/18003参照)。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】先の特許出願(国際公開 WO 91/18003)において開示したインドロピロロカルバゾール系の抗腫瘍性物質に化学修飾を施し、さらに優れた抗腫瘍活性を有する化合物を創製することが本発明が解決しようとする課題である。

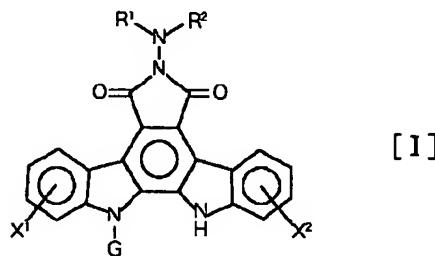
【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、先に開示したインドロピロロカルバゾール系の抗腫瘍性化合物に化学修飾を施し、さらに優れた抗腫瘍活性を有する化合物を創製することを目的に、インドロピロロカルバゾール誘導体を多数合成し、その抗腫瘍活性について検討した結果、今回、下記一般式【I】で示される一群の化合物が極めて優れた抗腫瘍活性を有する新規化合物であることを見い出した。

【0008】かくして、本発明は、一般式

【0009】

【化14】



【式中、R¹及びR²はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基又は複素環基(該低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基及び複素環基は、カルボキシル基、カルバモイル基、スルホ基、アミノ基、シアノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基及びハロゲン原子よりなる群から選ばれる1~5個の置換基を有しても良い)或いは式:-Y-R³の基を示し、ここで、Yはカルボニル基、チオカルボニル基又はスルホニル基を示し、R³は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基、低級アルコキシ基、ヒドラジノ基、アミノ基、アリールアミノ基、カルバモイル基又は複素環基(該低級アルキル基、シクロア

ルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基及び複素環基はハロゲン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、シアノ基及び低級アルコキシカルボニル基よりなる群から選ばれる1~4個の置換基を有しても良く、そして該アミノ基及びカルバモイル基はさらにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシル基、カルバモイル基及び低級アルコキシカルボニル基よりなる群から選ばれる置換基で置換されても良い低級アルキル基でモノー又はジー置換されてもよい)を示すか、或いはR¹とR²は一緒になって低級アルキリデン基(該低級アルキリデン基はアミノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基及びスルホ基よりなる群から選ばれる1~4個の置換基を有しても良い)を示すか、或いはR¹とR²はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって複素環基(該複素環基はアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基及びスルホ基よりなる群から選ばれる基で置換されても良い低級アルキル基をその環上に有しても良い)を形成し、Gは五炭糖基又は六炭糖基を示し、X¹及びX²はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコシカルボニル基又は低級アルキル基を示す】で表される化合物又はその製薬学的に許容しうる塩を提供するものである。

【0010】本明細書において用いる「低級」なる語は、この語が付された基又は化合物の炭素数が6個以下、好ましくは4個以下であることを意味する。

【0011】「低級アルキル基」は、炭素数1~6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基であり、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

【0012】「低級アルケニル基」は、炭素数3~6個の直鎖状又は分岐状のアルケニル基を包含し、例えばプロペニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、3-ベンゼニル基、4-ヘキセニル基等が挙げられる。

【0013】「低級アルキニル基」は、炭素数3~6個の直鎖状又は分岐状のアルキニル基であることができ、例えばプロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-ベンチニル基、4-ヘキシニル基等が挙げられる。

【0014】「シクロアルキル基」は、3~6員のシクロアルキル基を包含し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基等が挙げられる。

【0015】「シクロアルキル低級アルキル基」は、シ

クロアルキル及び低級アルキル部分がそれぞれ上記の意味を有するシクロアルキルで置換されたアルキル基を意味し、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、1-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルエチル基、1-シクロブチルエチル基、2-シクロブチルエチル基、1-シクロペンチルエチル基、2-シクロペンチルエチル基、1-シクロヘキシルエチル基、3-シクロヘキシルプロピル基、3-シクロペンチルプロピル基、4-シクロヘキシルブチル基、4-シクロペンチルブチル基等が挙げられ、該シクロアルキルアルキル基は合計で炭素数4～10個をもつことが好ましい。

【0016】「アリール」基は単環式又は多環式であることができ、例えばフェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基等の炭素数6～12個のアリール基を挙げができる。

【0017】「アラルキル基」は、アリール基及び低級アルキル基部分がそれぞれ上記の意味を有するアリール基で置換された低級アルキル基を意味し、例えばベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基等の炭素数7～15個のアラルキル基を挙げができる。

【0018】「複素環基」は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子よりなる群から選ばれる1～4個のヘテロ原子を含む5員又は6員の複素環基を包含し、例えばピロリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フラザニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基等の芳香族複素環基；例えばジヒドロチエニル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリニル基、イソオキサゾリジニル基、チアゾリニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリニル基、イソチアゾリジニル基、1, 2-ジチオラニル基、1, 3-ジチオラニル基、1, 2-ジチオリル基、1, 3-ジチオリル基、ジヒドロチオピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、1, 4-ジチアニル基、1, 4-ジチイニル基、1, 4-オキサチイニル基、チオモルホリニル基等の非芳香族複素環基等が挙げられる。

【0019】「モノー低級アルキルアミノ基」としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基等を例示することができ、そして、「ジー低級アルキルアミノ基」としては、例えば、ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ

基、ジエチルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ジブロピルアミノ基、ブチルメチルアミノ基、ジブチルアミノ基、ブチルエチルアミノ基、メチルペンチルアミノ基、ヘキシルメチルアミノ基、エチルヘキシルアミノ基等を例示することができる。

【0020】「アリールアミノ基」は、フェニルアミノ基、ナフチルアミノ基等の、上記の意味を有するアリール基で置換されたアミノ基を意味する。

【0021】「ハログン原子」にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が含まれる。

【0022】「低級アルキリデン基」としては、例えばメチレン基、エチリデン基、プロピリデン基、イソプロピリデン基、ブチリデン基、イソブチリデン基、sec-ブチリデン基、ペンチリデン基、イソペンチリデン基。ネオペンチリデン基、ヘキシリデン基等の炭素数1～6個の直鎖状又は分岐状のアルキリデン基が挙げられる。

【0023】「低級アルコキシ基」は、低級アルキル部分が前記の意味を有する（低級アルキル）-O-基であり、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペントキシ基、イソペントキシ基、ネオペントキシ基、ヘキソキシ基等が挙げられる。

【0024】「低級アルキルオキシカルボニル基」は、低級アルコキシ部分が上記野意味を有する（低級アルコキシ）-CO-基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、ブチルオキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等を例示することができる。

【0025】「アラルコキシ基」は、アリール及び低級アルコキシ部分がそれぞれ前記の意味を有するアリールで置換された低級アルコキシ基を意味し、例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロポキシ基、 α -ナフチルメトキシ基、 β -ナフチルメトキシ基、ナフチルエトキシ基、テトラヒドロナフチルメトキシ基等が挙げられる。

【0026】「保護されていてもよいヒドロキシ基」における保護基の例としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等の炭素数2～6個のアルカノイル基；ベンゾイル基の如きアロイル基；ベンジル基、4-メトキシベンジル基等の置換もしくは未置換のアラルキル基；アセトニドのようなアセタールを形成する基等が挙げられる。

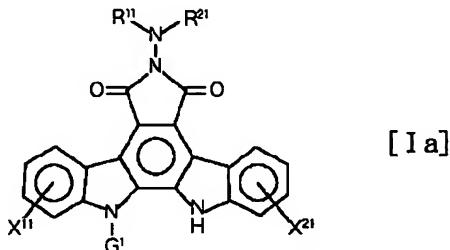
【0027】「5炭糖基」及び「6炭糖基」は、この炭糖基の水酸基が、水素原子、低級アルキル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシ基及びアミノ基からなる群から選ばれる同一又は異なる1～3個の基

で置換されていてもよく、また酸化されていてもよい5炭糖基及び6炭糖基を意味し、例えばリボース、アラビノース、キシロース及び2-デオキシリボース等の5炭糖から誘導される基；例えばアロース、グルコース、マンノース、ガラクトース、グルコサミン、ガラクトサミン、2-デオキシグルコース、4-O-メチルグルコース、ラムノース、グルクロン酸等の6炭糖から誘導される基が挙げられる。

[0028] 本発明により提供される前記式[I]の化合物の中、下記式

[0029]

[化15]

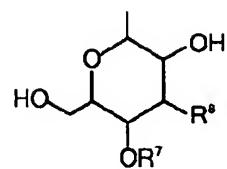


[式中、R¹¹及びR²¹はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、アラルキル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、チアジニル基、チアゾリジニル基（該低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、アラルキル基及び複素環基は、カルボキシル基、カルバモイル基、シアノ基、ヒドロキシ基よりなる群から選ばれる1～5個の置換基を有してもよい）、或いは式：-Y-R³¹の基を示し、ここでYはカルボニル基、チオカルボニル基又はスルホニル基を示し、R³¹は水素原子、低級アルキル基、アリール基（該低級アルキル基、アリール基はハログン原子、保護されていてもよいヒドロキシ基、アミノ基及びカルボキシル基よりなる群から選ばれる1～4個の置換基を有してもよい）、アミノ基、ヒドラジノ基、アリールアミノ基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、チアジニル基又はチアゾリジニル基を示すか、或いはR¹¹とR²¹は一緒になってカルボキシル基を有してもよい低級アルキリデン基を示すか、或いはR¹¹とR²¹はそれらが結合している窒素原子と一緒にになってピロリジニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピペリジノ基又はピペラジニル基（これらの複素環基は、ヒドロキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基をその環上有

しててもよい）を形成し、G¹は式：

[0030]

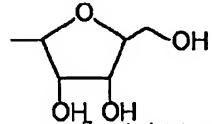
[化16]



又は

[0031]

[化17]

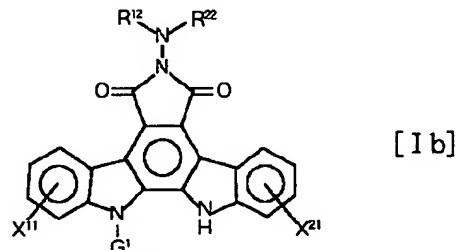


の基を示し、ここで、R⁷は水素原子又は低級アルキル基を示し、R⁸はヒドロキシ基又はアミノ基を示し、X¹¹及びX²¹はそれぞれインドロピロロカルバゾール環の1又は2位及び10又は11位に結合しており、且つそれぞれ独立にハログン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基又はアラルコキシ基を示す]で表される化合物が好適である。

[0032] さらに好適な化合物は、下記式

[0033]

[化18]



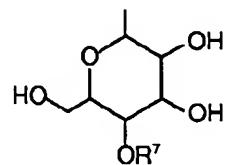
[式中、R¹²は水素原子又は低級アルキル基を示し、R²²は水素原子、低級アルキル基（該低級アルキル基は、カルボキシル基、カルバモイル基、ヒドロキシ基及びシアノ基よりなる群から選ばれる1～5個の置換基を有してもよい）、アリール基、アラルキル基（該アリール基及びアラルキル基は、ヒドロキシ基、カルボキシル基よりなる群から選ばれる1～4個の置換基を有してもよい）、ピリジル基、イミダゾリル基、イミダゾリニル基、チアゾリル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、チアジニル基又はチアゾリジニル基を示すか、或いはR¹²とR²²は一緒になってカルボキシル基を有してもよい低級アルキリデン基を示すか、或いはR¹²とR²²はそれらが結合している窒素原子と一緒にになってピロリジニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピペリジノ基又はピペラジニル基（これらの複素環基は、ヒドロキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基をその環上有しててもよいヒドロキシ基、アミノ基及びカルボキシル基よりなる群から選ばれる1～4個の置換基を有してもよい）を形成し、G²は式：

もよい)、アミノ基、ヒドロジノ基、アリールアミノ基、低級アルコキシ基、カルバモイル基、ピリジル基、ピリミジニル基、イミダゾリニル基又はピロリジニル基を示し、そしてYがスルホニル基のときは、R³²は低級アルキル基又はアリール基を示すか、或いはR¹²とR²²は一緒になってカルボキシル基を有する低級アルキリデン基を示すか、或いはR¹²とR²²はそれらが結合していれる窒素原子と一緒にになってピロリジニル基、ピペリジノ基又はピペラジニル基(これらの複素環基はヒドロキシ基を有していてもよい低級アルキル基をその環上に有していてもよい)を形成し、G¹、X¹¹及びX²¹は前記式【I a】において記載した意味を有する]で表されるものである。

【0034】G¹としては、一般に

【0035】

【化19】



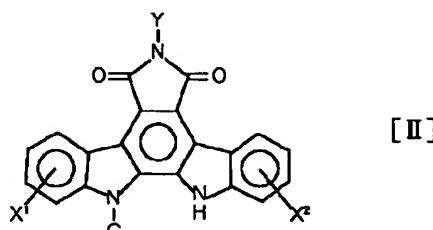
が好ましく、また、X¹¹及びX²¹はそれぞれインドロピロロカルバゾール環の1位及び11位に結合したヒドロキシ基が好適である。

【0036】本発明の化合物は、製薬学的に許容しうる塩の形で存在することができる。そのような塩としては、例えば、塩酸、硫酸などの無機酸又は酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸などの有機酸との付加塩が挙げられる。また、本発明の化合物が酸性の基を含む場合には、該酸性基は、例えばカリウム塩、ナトリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ金属塩；エチルアミン塩、アルギニン塩などの有機塩基との塩の形態で存在することもできる。

【0037】本発明の式【I】の化合物は、例えば、一般式

【0038】

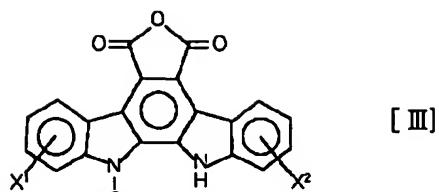
【化20】



又は

【0039】

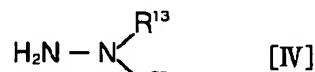
【化21】



[式中、Yは水素原子又は置換もしくは未置換の低級アルキル基を示し、X¹、X²及びGは前記の意味を有する]で表される化合物又はその官能基が保護された誘導体を、一般式

【0040】

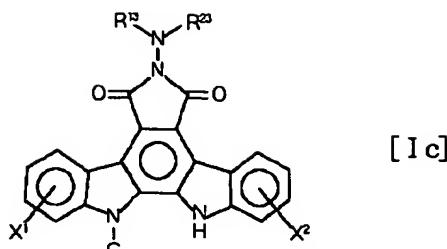
【化22】



[式中、R¹³及びR²³はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基又は複素環基(該低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基及び複素環基は、カルボキシル基、カルバモイル基、スルホ基、アミノ基、シアノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基及びハロゲン原子よりなる群から選ばれる1～5個の置換基を有していても良い)、或いは式：-Y-R³の基を示し、ここでYはカルボニル基、チオカルボニル基又はスルホニル基を示し、R³は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロジノ基、アミノ基、アリールアミノ基、カルバモイル基又は複素環基(該低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アラルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシル基、カルバモイル基、シアノ基及び低級アルコキシカルボニル基よりなる群から選ばれる1～4個の置換基を有していても良く、そして該アミノ基及びカルバモイル基はさらにハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシル基、カルバモイル基及び低級アルコキシカルボニル基よりなる群から選ばれる基で置換されていても良い低級アルキル基でモノー又はジー置換されていてもよい)を示すか、或いはR¹³とR²³はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって複素環基(該複素環基はアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基及びスルホ基よりなる群から選ばれる基で置換されていても良い低級アルキル基をその環上に置換基として有していても良い)を形成する]で表される化合物又はR¹³及びR²³が官能基を含む場合のその官能基が保護された誘導体と反応させ、そして必要に応じて生成物中に存在する保護基を除去して一般式

【0041】

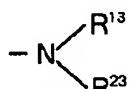
【化23】



【式中、R¹³、R²³、X¹、X²及びGは前記の意味を有する】で表される化合物を製造し、或いはR¹³及びR²³が水素原子を示す場合の上記式【Ic】の化合物又はその官能基が保護された誘導体のアミノ基

【0042】

【化24】



を、ホルミル化、アルキル化、アルケニル化、アルキニル化、アラルキル化、カルバモイル化、チオカルバモイル化、アルカノイル化又はスルホニル化するか、或いは一般式

【0043】

【化25】

【式中、R⁶は水素原子又はカルボキシ基[X]基を示すか、或いは、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシル基及びスルホニル基よりなる群から選ばれる1～4個の置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す】で表される化合物又はその官能基が保護された誘導体と縮合させ、そして必要に応じて生成物中に存在する保護基を除去し、或いはR¹³及び/又はR²³が二重結合を含む場合の上記式【Ic】の化合物又は化合物【Ic】と化合物【V】との縮合により製造される化合物或いはそれらの官能基が保護された誘導体の該二重結合を還元し、そして必要に応じて生成物中に存在する保護基を除去し、そして必要に応じて、得られる式【I】の化合物を製薬学的に許容しうる塩に変えることにより製造することができる。

【0044】ここで、アルキル化、アルケニル化、アルキニル化、アラルキル化、アルカノイル化、スルホニル化の語は、広義に解され、一般式【I】の本発明化合物の構造のうちR¹及びR²に相当する置換基が導入されるすべての反応、例えば、アルキル化とは、本発明に含まれる置換又は未置換のアルキル基の導入を意味する。

【0045】式【II】又は【III】の化合物（以下、官能基が保護された誘導体をも包含する）と式【IV】の化合物（以下、この官能基が保護された誘導体をも包含するものとする）との反応は、それ自体既知のイ

ミド又は酸無水物とヒドラジン又はヒドラジン誘導体との反応に準じて行うことができ、例えば、溶媒の存在下又は反応に不活性な溶媒、例えばN、N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で、約0℃ないし溶媒の沸点間、好ましくは室温ないし約80℃の範囲内の温度で行うことができる。

【0046】式【II】又は【III】の化合物に対する【IV】の化合物の使用量は特に制限されるものではなく、該化合物の種類や反応条件等に応じて広い範囲にわたり変えることができるが、通常、式【II】又は【III】の化合物1モルあたり式【IV】の化合物を少なくとも1モル、好ましくは1～10モル、特に3～5モルの範囲内で使用するのが適当である。また、式【IV】の化合物が反応温度において液体である場合には、該化合物を大過剰、例えば式【II】又は【III】の化合物1モルあたり10～40モルの割合で用いて溶媒の役割を果たすようにしてもよい。

【0047】これにより、存在する官能基が適宜保護されていることがある前記式【Ic】の化合物が得られる。

【0048】かくして得られるR¹³及びR²³が水素原子を示す場合の式【Ic】の化合物又はその官能基が保護された誘導体（以下、【Ic-1】の化合物と総称する）は、ホルミル化、アルキル化、アルケニル化、アルキニル化、アラルキル化、カルバモイル化、チオカルバモイル化、アルカノイル化又はスルホニル化することにより、R¹³及びR²³の少なくとも一方が水素原子以外のこれら基に対して定義された基を示す場合の対応する式【Ic】の化合物を製造することができる。

【0049】式【Ic-1】の化合物のホルミル化は、アミノ基のホルミル化において通常用いられる方法で行うことができ、例えばギ酸、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド等と共に加熱するか、又は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中若しくは無溶媒でギ酸と酸無水物との混合物を反応させる方法等により行うことができる。

【0050】式【Ic-1】の化合物とギ酸、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド等との反応は、通常約30℃ないし溶媒の沸点の範囲内の温度で行われるが、必要に応じて、これ以上又はこれ以下の温度で行うこともでき、反応時間は、通常30分～2日間の範囲内である。該反応は通常塗酸、硫酸等の酸触媒の存在下に行なうことが好ましい。

【0051】ギ酸と酸無水物の混合物を用いるホルミル化は、通常約-5℃ないし室温の範囲内の比較的低温で行われるが、必要に応じてこれ以上又はこれ以下の範囲で行なうこともでき、また、反応時間は通常10分間～5時間であるが、必要に応じて、これより長く又は短くすることもできる。

【0052】式【Ic-1】の化合物のアルキル化、アルケニル化、アルキニル化及びアラルキル化は、それ自

体既知の方法に従い、例えば、アルキルハライド、アルケニルハライド、アルキニルハライド、アラルキルハライド、アルキルメシレート、アルケニルメシレート、アラルキルメシレート、アルキルトシレート、アラルキルトシレート等のアルキル化剤、アルケニル化剤、アルキニル化剤又はアラルキル化剤との反応；或いはアルデヒド化合物又はケトン化合物と縮合させそして還元する方法等により行うことができる。その際の還元反応は、ギ酸、金属、水素化金属を用いる方法や、パラジウムー炭素等を用いる接触還元法等の通常の方法により行うことができる。

【0053】式【Ic-1】の化合物のカルバモイル化及びチオカルバモイル化は、溶媒の不在下又は適当な溶媒中で対応するイソシアネート化合物又はチオイソシアネート化合物と反応させることにより行うことができる。反応温度は通常約-20℃ないし溶媒の沸点、好ましくは約0~約50℃の範囲内とすることができる。

【0054】式【Ic-1】の化合物のアルカノイル化は、溶媒の不在下又は適当な溶媒中で、相当する酸ハロゲン化物、酸無水物を反応させる方法等により行うことができる。反応温度は、通常、約-5℃ないし溶媒の沸点の範囲内の温度で行うことができ、必要に応じて、これ以下の温度で行うこともできる。

【0055】酸ハロゲン化物及び酸無水物は、通常、式【Ic-1】の化合物に対して、少過剰割合で使用されるが、必要に応じて、これ以下又はこれ以上の量を用いることもでき、反応時間は、通常、30分から2日間とすることができる。

【0056】式【Ic-1】の化合物のスルホニル化は、式【Ic-1】の化合物に相当する有機スルホン酸無水物又は有機スルホニルハライド類等の試薬を塩基の存在下又は非存在下に反応させることにより行うことができる。反応温度は、通常、約-10℃~約50℃の範囲内で充分であるが、必要に応じて、これ以上又はこれ以下の温度であることができ、また反応時間は、通常、30分~3日間とすることができます。有機スルホン酸無水物又は有機スルホニルハライド類等の試薬は、通常、少過剰割合で用いるが、これ以上又はこれ以下の量を用いることもできる。

【0057】また、式【Ic-1】の化合物と前記式【V】の化合物（この化合物にはその官能基が保護された誘導体をも包含するものとする）との縮合反応は、いわゆるシップ塩基の形成反応であり、例えば、通常、反応に不活性な溶媒、例えばテトラヒドロフランなどの溶媒中で約0℃ないし溶媒の沸点間、好ましくは室温~約50℃の範囲内の温度で行うことができる。反応時間は通常30分~2日間の範囲であるが必要に応じてこれ以上又はこれ以下の時間とすることもできる。

【0058】式【Ic-1】の化合物に対する式【V】の化合物の使用量は厳密に制限されるものではないが、

通常、式【V】の化合物は、式【Ic-1】の化合物1モルあたり1~50モル、特に3~10モルの割合で使用するのが適当である。

【0059】上記反応により得られるヒドラゾン化合物は、パラジウムー炭素等を用いる通常の接触水素添加反応に付すことにより、R¹又はR²が水素原子を示す場合の式【I】の化合物を製造することができる。

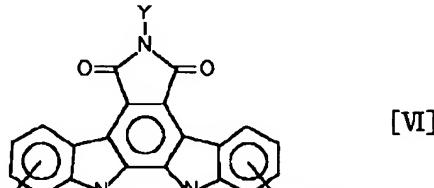
【0060】以上述べた方法において、原料化合物中の官能基の保護及び生成する化合物中に存在する保護基の除去は、化学分野で広く知られている通常の任意の方法を用いて行うことができる。

【0061】また、上記反応により生成する化合物の単離、精製は、有機合成化学の分野におけるそれ自体既知の方法、例えば沈澱法、溶媒抽出法、再結晶、クロマトグラフィー等により行うことができる。

【0062】前述した方法において出発原料として使用される前記式【II】の化合物は、それ自体既知の方法【ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティ・ペーキンソン・トランザクションズ（J. Chem. Soc. Perkin Transactions）I, p 2475~2480 (1990) 参照】により製造される一般式

【0063】

【化26】



[式中X¹、X²及びYは前記の意味を有する]で表される化合物又はその官能基が保護されている誘導体をグリコシデーションすることにより製造することができる。

【0064】上記式【VI】の化合物又はその官能基が保護されている誘導体のグリコシデーションは、それ自体既知の方法【ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ（J. Am. Chem. Soc.）, 60卷, 2559頁(1938年) 参照】により、例えばシアノ化水銀、炭酸銀、酸化銀、好ましくは酸化銀を活性化剤として用いて、非プロトン性溶媒、例えばベンゼン、トルエン、塩化メチレン等の溶媒中で約0℃~約100℃、好ましくは約80℃の温度で、式【VI】の化合物を水酸基が保護された5炭糖又は6炭糖の反応性誘導体、例えば1-ブロモ-2, 3, 4, 6-O-テトラアセチルグルコースと結合させることにより行うことができる。

【0065】或いはまた、式【II】の化合物は、前述したPCT国際公開WO/91/18003に記載の方法により製造することもできる。

【0066】また、式【III】の化合物は、上記の如くして得られる式【I】の化合物又はその官能基が保護されている誘導体を塩基で処理することにより製造することができる。

【0067】上記塩基としては、水酸化カリウムの水溶液が好適であり、また該塩基による処理は通常室温で行うことができるが、場合によっては約50℃までの温度に加温して行うこともできる。

【0068】必要に応じて、反応混合物は中和ないし酸性化されるが、ここで使用される酸としては、例えば塩

酸を挙げることができ、これにより式【III】の化合物を結晶として析出させることができる。

【0069】薬理試験

本発明により提供される式【I】の化合物は、以下の薬理試験例に示される如く優れた抗腫瘍作用を示す。

(1) マウス腫瘍(P388)に対する治療効果

マウス腫瘍(P388)に対する本発明化合物の治療効果を第1表及び第2表に示す。

【0070】

【表1】

第1表
実施例2の化合物のP388に対する効果

腫瘍 ⁽¹⁾	投与量 ⁽²⁾ 、腹腔内 (mg/kg/注射)	MST ⁽³⁾ (日)	T/C (%) ⁽⁴⁾
P388	0	12.3 ± 1.06	100
	1	15.8 ± 0.84	128
	3	17.8 ± 1.92	145
	10	> 26.4 ± 18.82	> 245
	30	> 42.2 ± 24.38	> 343
	100	> 47.2 ± 18.90	> 384

【0071】

【表2】

第2表
実施例5の化合物のP388に対する効果

腫瘍 ⁽¹⁾	投与量 ⁽²⁾ 、腹腔内 (mg/kg/注射)	MST ⁽³⁾ (日)	T/C (%) ⁽⁴⁾
P388	0	12.3 ± 0.95	100
	1	16.8 ± 0.84	137
	3	17.8 ± 1.92	145
	10	> 26.2 ± 10.18	> 213
	30	> 23.4 ± 9.74	> 190
	100	> 36.4 ± 8.05	> 296

(第1表及び第2表の脚注)

(1) 腫瘍接種：10⁶個の癌細胞を腹腔内に接種した。

【0072】(2) 投与量：腫瘍接種後、1日目から10日目まで1日1回各投与量を腹腔内に投与した。

【0073】(3) MST：平均生存日数

(4) T/C (%)：(治療群のMST/対照群のMST) × 100

(5) 基準：T/C ≥ 125の場合に、試験化合物はその投与量で顕著な抗腫瘍効果を示すものと判定した。

(2) マウス白血病細胞に対する増殖阻害活性

測定方法：3 × 10³個のマウス白血病細胞(P388)を含む細胞培養用培地(10%牛胎児血清含有-RPMI-1640培地)100μlを96穴のマイクロプレートに分注し、5%CO₂下で37℃において24時間培養した後、供試化合物を含む被検液10μlを加え、5%CO₂下でさらに37℃において24時間培養した。培養液に0.5%チアゾイルブルー10μlを加え、5%CO₂下で37℃において2時間インキュベーションし、酵素反応を行わせた。20%ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)を加えて、反応を停止し、さらに37℃において4時間インキュベーションして生成した色

素を溶解した後、550 nmにおける吸光度を測定して対照群と比較した。その結果を第3表に示す。

【0074】

【表3】

第3表
マウス白血病細胞P388に対する増殖阻害活性

供試化合物	50%阻害濃度 (IC_{50} , μM)
実施例1の化合物	< 0.030
実施例2の化合物	0.29
実施例3の化合物	0.065
実施例4の化合物	0.096
実施例5の化合物	0.28
実施例6の化合物	0.059
実施例7の化合物	0.091
実施例8の化合物	0.30
実施例9の化合物	0.028
実施例10の化合物	0.46
実施例11の化合物	< 0.026
実施例12の化合物	0.042
実施例13の化合物	0.22
実施例14の化合物	< 0.027
実施例15の化合物	0.31
実施例17の化合物	0.044
実施例22の化合物	0.11
実施例23の化合物	< 0.025
実施例24の化合物	0.001
実施例25の化合物	0.048
実施例27の化合物	0.027
実施例28の化合物	< 0.029
実施例29の化合物	0.005
実施例30の化合物	0.003
実施例31の化合物	0.011
実施例33の化合物	0.11
実施例34の化合物	0.019
実施例35の化合物	0.17
実施例36の化合物	0.002
実施例37の化合物	0.095

上記の薬理試験の結果から明らかかなように、本発明の化合物は優れた抗腫瘍作用を示し、抗腫瘍剤として疾病の予防・治療のため、特に癌の処置のために有用である。本発明の化合物をかかる用途に使用する場合、本発明の化合物は、通常、本発明の化合物の有効量を製薬学的に許容されうる担体又は賦形剤と共に含んでなる製剤とすることができる。

【0075】本発明の化合物を抗腫瘍剤として使用する

際の投与形態としては各種の形態を選択でき、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤若しくは液剤等の経口製剤、又は例えば溶液若しくは懸濁液等の殺菌した液状の非経口製剤、坐剤、軟膏剤等が挙げられる。

【0076】固体の製剤は、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は粉末の形態として製造することもできるが、適当な添加物を使用して製造することもできる。そのような添加物としては、例えば乳糖若しくはブドウ糖

等の糖類、例えばトウモロコシ、小麦若しくは米等の澱粉類、例えばステアリン酸等の脂肪酸、例えばメタケイ酸アルミン酸マグネシウム若しくは無水リン酸カルシウム等の無機塩、例えばポリビニルピロリドン若しくはポリアルキレングリコール等の合成高分子、例えばステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩、例えばステアリルアルコール若しくはベンジルアルコール等のアルコール類、例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体、その他、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物が挙げられる。

【0077】これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤及び粉末等の固形製剤は一般的には0.1～100重量%、好ましくは5～100重量%の有効成分を含むことができる。

【0078】液状製剤は、水、アルコール類又は例えば大豆油、ピーナツ油、ゴマ油等の植物由来の油等の液状製剤において通常用いられる適当な添加物を使用し、懸濁液、シロップ剤、注射剤、点滴剤等の形態として製造される。

【0079】特に、非経口的に筋肉内注射、静脈内注射又は皮下注射の形で投与する場合の適当な溶剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液（筋肉内注射用）、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、ポリエチレングリコール、静脈内注射用液体（例えばクエン酸及びクエン酸ナトリウム等の水溶液）若しくは電解質溶液（点滴静注及び静脈内注射用）等、又はこれらの混合溶液が挙げられる。

【0080】これらの注射剤は予め溶解したものの他、粉末のまま或いは適当な添加物を加えたものを用時溶解する形態もとり得る。これらの注射液は、通常0.1～10重量%、好ましくは1～5重量%の有効成分を含むことができる。

【0081】また、経口投与用の懸濁剤、シロップ剤等の液剤は、通常、0.5～10重量%の有効成分を含むことができる。

【0082】本発明の化合物の好ましい投与量は、使用される化合物の種類、配合された組成物の種類、適用頻度及び治療すべき特定部位、病気の軽重、患者の年令、医師の診断、腫瘍の種類等によって変えることができるが、一応の目安として、例えば、1日当たりの成人1人当たりの投与量は、経口投与の場合、10ないし500mgの範囲内とすることができます、また非経口投与、好ましくは静脈内注射の場合、1日当たり10ないし100mgの範囲内とすることができます。なお、投与回数は投与方法及び症状により異なるが、1日1回ないし5回である。また、隔日投与、隔々日投与などの間歇投与等の投与方法も用いることができる。

【0083】

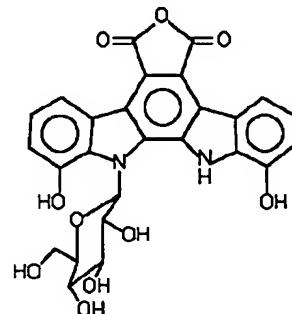
【実施例】以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

実施例A

式

【0084】

【化27】



で表される化合物：12, 13-ジヒドロ-1, 11-ジヒドロキシ-13-(β -D-グルコピラノシリル)-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7(6H)-ジオン 3. 4 g を10% 水酸化カリウム水溶液 120 ml に溶解し、室温にて2時間攪拌した。反応液に2N塩酸 120 ml を加えて中和した後、析出した赤色結晶を濾過し、水洗、乾燥することにより、表題の化合物 3. 0 gを得た。

【0085】FAB-MS (m/z) : 520

(M)⁺, 521 (M+H)⁺

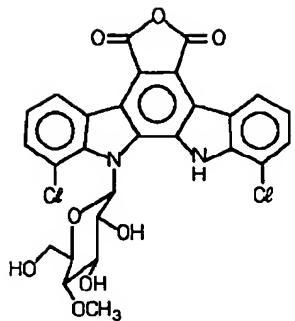
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 3. 42 (1H, m), 3. 56～3. 70 (2H, m), 3. 76 (1H, m), 3. 95～4. 10 (2H, m), 4. 95 (1H, d, J=4. 6Hz), 5. 24 (1H, d, J=5. 4Hz), 5. 32 (1H, dd, J=4. 9, 5. 1Hz), 7. 06 (2H, dd, J=7. 6, 7. 8Hz), 7. 09 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 20 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 40 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 36 (1H, d, J=7. 6Hz), 8. 51 (1H, d, J=7. 6Hz), 10. 13 (1H, s), 10. 52 (1H, s), 11. 11 (1H, s)

実施例B

式

【0086】

【化28】



で表される化合物：レベッカマイシン 50 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 5 ml を加え、80°C で 3 時間攪拌した。反応液に 60 ml の水を加え氷冷した後、析出した黄色沈殿を濾取した。これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（内径 1.5 cm, 長さ 45 cm）に付し、クロロホルムで洗浄後、クロロホルム-テトラヒドロフラン (10 : 1) で溶出し、目的物を含む分画を濃縮乾固した。得られた黄色粉末をクロロホルムで洗浄することにより、表題の化合物 6.4 mg を得た。

【0087】 R_f 値 : 0.51 (メルク社製、キーゼルゲル 60 F₂₅₄, 展開溶媒; クロロホルム : メタノール : テトラヒドロフラン : 酢酸 = 10 : 1 : 1 : 0.2)

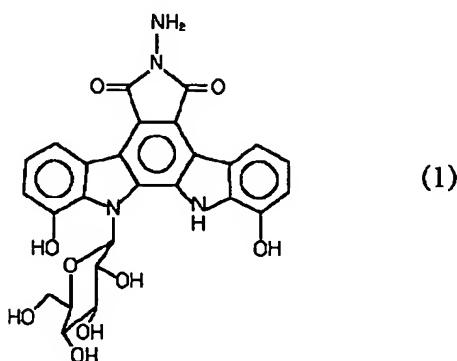
FAB-MS (m/z) : 571 [M+H]⁺
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 10.9 (1H, br s), 9.07 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.92 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.78 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.9 Hz), 3.96 (2H, m), 3.87 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.54-3.73 (3H, m)

実施例 1

式

【0088】

【化29】



で表される化合物 : 12, 13-ジヒドロ-1, 11-

ジヒドロキシ-13-(β -D-グルコピラノシリル)-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7(6H)-ジオン 3.51 g を抱水ヒドラジン（和光純薬）8 ml に溶解し、室温で 2 時間反応した。反応後、精製水 180 ml を加えて、濃塩酸を用いて溶液の pH を 5.0 とし、充分氷冷した後に沈殿を濾取し、精製水で洗浄後減圧下に乾燥することにより、表題の式 (1) で表される化合物 3.51 g を得た。（収率 : 97%）

FAB-MS (m/z) : 535 (M+H)⁺

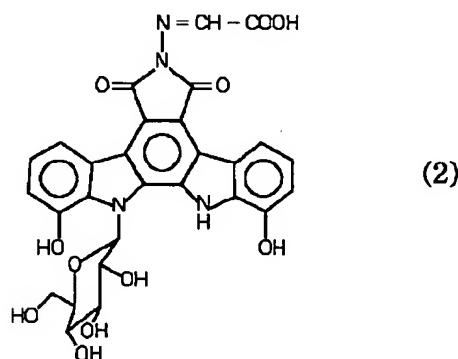
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 10.9 (1H, br s), 10.4 (1H, s), 10.0 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.19 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.19 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.02 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.42 (1H, br d, J = 5.8 Hz), 5.35 (1H, br s), 5.22 (1H, br d, J = 4.4 Hz), 4.96 (2H, br s), 4.91 (1H, br d, J = 5.3 Hz), 4.01 (2H, m), 3.73 (1H, m), 3.63 (2H, m), 3.39 (1H, m)

実施例 2

式

【0089】

【化30】



で表される化合物 : 実施例 1 において得られた化合物 3.47 g を N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 20 ml に溶解し、室温にて攪拌しながらグリオキシル酸（シグマ社）の 100 mg/ml 溶液を少量づつ 20 ml 添加すると沈殿を生じ、ゲル状に固化した。さらに精製水 200 ml を加えてから反応液を氷冷し、沈殿を濾取後、精製水で洗浄後減圧下に乾燥することにより、表題の式 (2) で表される化合物 3.85 g を得た。（収率 : 100%）

FAB-MS (m/z) : 591 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ

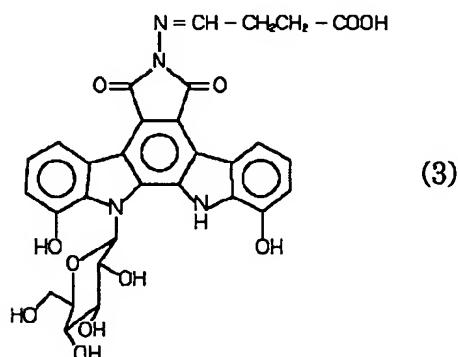
(ppm) : 11.1 (1H, br s), 10.5 (1H, br s), 10.1 (1H, br s), 9.01 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=7.8Hz), 8.53 (1H, d, J=7.8Hz), 7.23 (2H, t, J=7.8Hz), 7.10 (1H, d, J=9.3Hz), 7.06 (1H, d, J=7.8Hz), 7.04 (1H, d, J=7.8Hz), 5.44 (1H, br s), 5.34 (1H, br s), 5.24 (1H, br s), 4.95 (1H, br d, J=5.9Hz), 4.02 (2H, m), 3.76 (1H, m), 3.64 (2H, m), 3.40 (1H, m)

実施例3

式

【0090】

【化31】



で表される化合物：実施例1において得られた化合物2 4 mgをN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)0.5mlに溶解し、室温にて攪拌しながら15%サクシックセミアルデヒド(アルドリッヂ社)0.2mlを添加し、1時間後に精製水5mlを加えた。反応液を氷冷後、沈澱を濾取し精製水で洗浄後減圧下に乾燥することにより、表題の式(3)で表される化合物25.3mgを得た。(收率：91%)

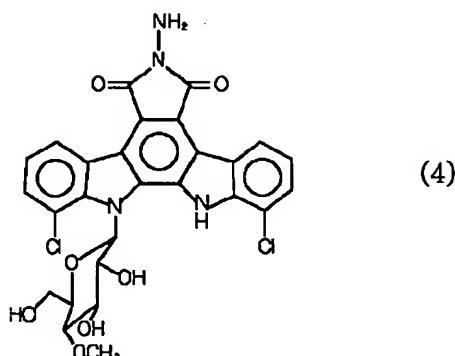
FAB-MS (m/z) : 619 ($M+H$)⁺
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 12.1 (1H, br s), 11.0 (1H, br s), 10.4 (1H, br s), 10.0 (1H, br s), 8.69 (1H, br s), 8.68 (1H, d, J=7.8Hz), 8.51 (1H, d, J=8.3Hz), 7.19 (2H, t, J=7.8Hz), 7.07 (1H, d, J=9.3Hz), 7.04 (1H, d, J=7.8Hz), 7.01 (1H, d, J=7.8Hz), 5.43 (1H, br d, J=5.4Hz), 5.33 (1H, br s), 5.22 (1H, br s), 4.93 (1H, br d, J=4.9Hz), 4.01 (2H, m), 3.74 (1H, m), 3.63 (2H, m), 3.40 (1H, m)

実施例4

式

【0091】

【化32】



で表される化合物：レベッカマイシン[ザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス(J. Antibiotics)第40巻, 668~678頁(1987年)記載の化合物]511mgを抱水ヒドラジン(和光純薬)3mlに溶解し、室温に1時間放置した。精製水200mlを加え、生じた沈澱を濾取し精製水100mlで洗浄後減圧下に乾燥することにより、表題の式(4)で表される6-N-アミノレベカマイシン497mgを得た。(收率：95%)

FAB-MS (m/z) : 585 ($M+H$)⁺

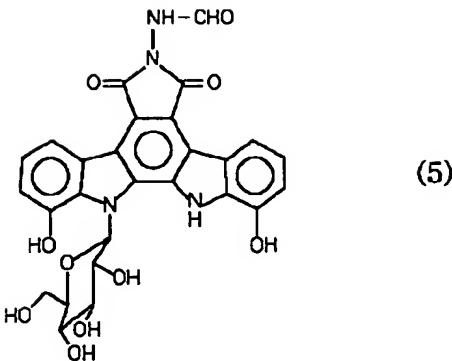
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 10.64 (1H, br s), 9.24 (1H, d, J=7.8Hz), 9.07 (1H, d, J=7.8Hz), 7.70 (2H, t, J=7.8Hz), 7.42 (1H, d, J=7.8Hz), 6.93 (1H, d, J=8.8Hz), 5.42 (1H, d, J=5.8Hz), 5.33 (1H, t, J=5.4Hz), 5.03 (3H, br s), 3.97 (2H, m), 3.84 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.50~3.70 (3H, m)

実施例5

式

【0092】

【化33】



で表される化合物：

【方法A】実施例1において得られた化合物5 gをN,N-ジメチルホルムアミド60 mlに溶解し、濃塩酸1.8 mlを加え、60℃4時間加熱後、さらに濃塩酸0.8 mlを加えて、37℃で16時間加温した。これを酢酸エチル1 lと混和し、2%炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で洗净した後の酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで脱水後濃縮乾固して橙色粉末3.3 gを得た。これをメタノールに溶解し、セファデックス LH 20のカラムクロマトグラフィー（内径3 cm、長さ5.4 cm、メタノールで溶出）に付し、目的物を含む分画を濃縮乾固することにより表題の式(5)で表される化合物2413.6 mgを橙色粉末として得た。

【方法B】実施例Aにおいて得られた化合物25.9 mgをN,N-ジメチルホルムアミド0.5 mlに溶解し、ぎ酸ヒドラジド15.0 mgを加え、70℃で2時間攪拌した。これを酢酸エチル70 mlと混和し、水(20 ml)で洗净した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、濃縮乾固して橙色粉末26.9 mgを得た。これをメタノールに溶解し、セファデックス LH 20のカラムクロマトグラフィー（内径1.5 cm、長さ4.8 cm、メタノールで溶出）に付し、目的物を含む分画を濃縮乾固することにより表題の式(5)で表される化合物16.3 mgを橙色粉末として得た。

【0093】R_f値：0.35（メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム-メタノール-テトラヒドロフラン=2:1:1）

FAB-MS (m/z) : 562 (M)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 11.0 (1H, br s), 10.8 (1H, s), 10.4 (1H, s), 10.0 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.47 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.44 (1H, s), 7.21 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.06 (1H, d, J=9.7 Hz), 7.05 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.02 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.43 (1H, d, J=5.8 Hz), 5.36 (1H, br s), 5.22 (1H, d, J=5.4 Hz), 4.92 (1H, d, J=5.4 Hz)

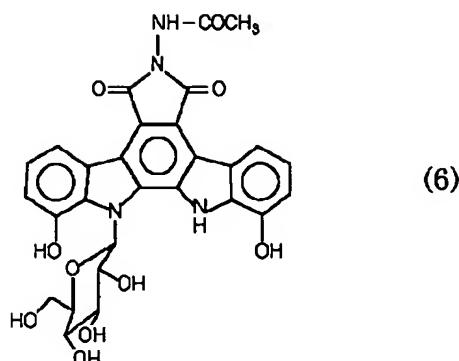
z), 4.02 (2H, m), 3.75 (1H, m), 3.62 (2H, m), 3.39 (1H, m)

実施例6

式

【0094】

【化34】



で表される化合物：実施例1において得られた化合物5.10 mgに酢酸30 mlと無水酢酸2 mlを加え90℃で加熱溶解した。これに水を加えて300 mlとした後、ダイヤイオンHP 20のカラム（内径3 cm、長さ13.5 cm）に吸着させ、600 mlの水で洗净した後、300 mlのメタノールで溶出した。メタノール溶出液を濃縮乾固した残渣をメタノール50 mlに溶解し、約5 mlまで濃縮した。これに酢酸エチル100 mlを加え4℃で一夜放置して生ずる橙色沈澱を濾取することにより、表題の式(6)で表される化合物426 mgを得た。

【0095】R_f値：0.43（メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム-メタノール-テトラヒドロフラン=2:1:1）

FAB-MS (m/z) : 576 (M)⁺

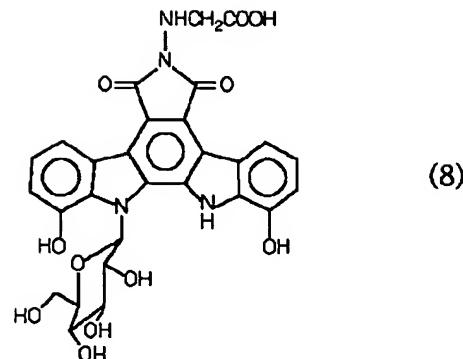
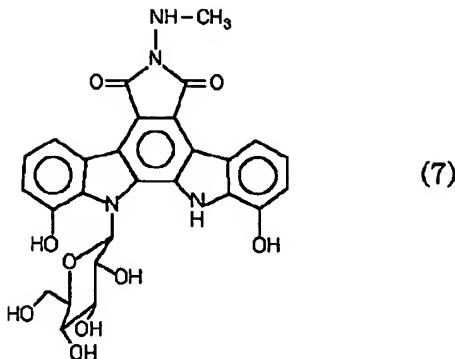
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 11.0 (1H, s), 10.7 (1H, s), 10.4 (1H, br s), 10.05 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.47 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.20 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.01-7.06 (3H, m), 5.35-5.45 (2H, m), 5.23 (1H, br s), 4.92 (1H, br s), 4.02 (2H, m), 3.74 (1H, m), 3.58-3.70 (2H, m), 3.40 (1H, m), 2.10 (3H, s)

実施例7

式

【0096】

【化35】



で表される化合物：実施例 1において得られた化合物 7 2. 5 mg をテトラヒドロフラン 8 ml とメタノール 5 ml の混液に溶解し、2 N 塩酸 140 μ l 及び 37% ホルムアルデヒド水溶液 13. 2 μ l を加えて、室温で 2 時間攪拌した後、濃縮乾固した。これを N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、10% パラジウム炭素 80 mg を加え、水素ガス下室温で 2 時間還元した後、セライト上で濾過した。得られた濾液に酢酸エチル 80 ml を加え、2% 炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで、水で洗浄した後の酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで脱水後濃縮乾固して橙色粉末 28. 8 mg を得た。これを少量のメタノールに溶解し、セファデックス LH 20 のカラムクロマトグラフィー（内径 1. 5 cm、長さ 90 cm、メタノールで溶出）に付し、表題の式 (7) で表される化合物 17. 1 mg を橙色粉末として得た。

【0097】
R_f 値 : 0. 49 (メルク社製、キーゼルゲル 60 F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム-メタノール-テトラヒドロフラン-酢酸 = 20 : 10 : 10 : 1)
FAB-MS (m/z) : 549 (M+H)⁺
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 10. 9 (1H, s), 10. 4 (1H, s), 9. 98 (1H, s), 8. 72 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 54 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 19 (2H, t, J = 7. 8 Hz), 7. 00-7. 06 (3H, m), 5. 73 (1H, q, J = 5. 4 Hz), 5. 43 (1H, d, J = 5. 7 Hz), 5. 35 (1H, br s), 5. 22 (1H, d, J = 5. 4 Hz), 4. 90 (1H, d, J = 5. 4 Hz), 3. 96-4. 03 (2H, m), 3. 74 (1H, m), 3. 58-3. 70 (2H, m), 3. 40 (1H, m), 2. 74 (3H, d, J = 5. 4 Hz)

実施例 8

式

【0098】

【化 36】

で表される化合物：実施例 2において得られた化合物 5 0.0 mg を N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 6 ml に溶解し、10% パラジウム炭素 (Pd-C) 7.5 mg を加え攪拌しながら 3. 5 時間室温で水素添加した。反応液をケイ藻土を敷いた濾紙を用いて Pd-C を濾去したのち、水 150 ml を加えた。1 N NaOH で pH 5 としたのち、酢酸エチル (200 ml × 5) で抽出を行った。酢酸エチル層を濃縮すると結晶が析出したので、これを濾取することにより表題の式 (8) で表される化合物 182. 3 mg を得た。

【0099】

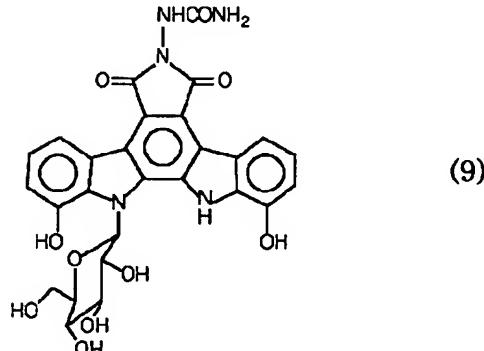
FAB-MS (m/z) : 593 (M+H)⁺
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 12. 6 (1H, br s), 10. 9 (1H, s), 10. 4 (1H, s), 10. 0 (1H, s), 8. 69 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 8. 52 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 18 (2H, t, J = 7. 8 Hz), 6. 99~7. 05 (3H, m), 5. 90 (1H, br s), 5. 42 (1H, d, J = 5. 4 Hz), 5. 35 (1H, t, J = 5. 4 Hz), 5. 21 (1H, d, J = 4. 9 Hz), 4. 89 (1H, d, J = 5. 4 Hz), 4. 03 (2H, m), 3. 83 (2H, s), 3. 74 (1H, m), 3. 63 (2H, m), 3. 39 (1H, m)

実施例 9

式

【0100】

【化 37】



で表される化合物：実施例Aにおいて得られた化合物501. 7 mgとセミカルバジド・塩酸塩501. 7 mgにメタノール30 mlを加え、さらにトリエチルアミン0. 325 mlを加えた混合液を8時間加熱還流した。反応後、反応液を濃縮乾固し、メチルエチルケトン(MEK)300 mlと水200 mlとを加えて抽出操作を行い、水層にもう一度MEK300 mlを加えて再抽出を行った。抽出したMEK層を合わせて濃縮乾固し、メタノール30 mlを加えて溶解させてセファデックスLH-20(3×28 cm)のクロマト塔にかけてメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固して表題の式(9)で表される化合物461 mgを赤色結晶状粉末として得た。

【0101】R_f値：0. 15(メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム：メタノール：テトラヒドロフラン=2:1:1)

FAB-MS(m/z) : 577(M)⁺

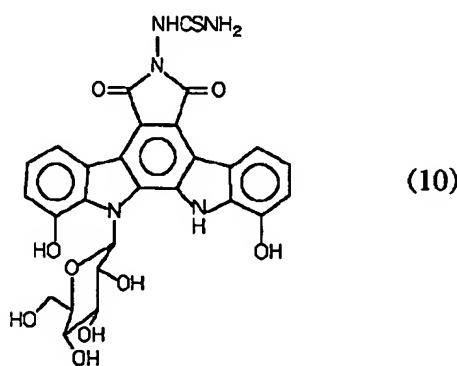
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) , δ(ppm) : 11. 0(1H, s), 10. 4(1H, s), 10. 0(1H, s), 8. 68(1H, d, J=7. 8Hz), 8. 66(1H, brs), 8. 51(1H, d, J=7. 8Hz), 7. 20(2H, t, J=7. 8Hz), 7. 01~7. 07(3H, m), 6. 41(2H, brs), 5. 44(1H, d, J=5. 4Hz), 5. 38(1H, brs), 5. 23(1H, d, J=4. 9Hz), 4. 91(1H, brs), 4. 00~4. 09(2H, m), 3. 75(1H, m), 3. 60~3. 68(2H, m), 3. 39(1H, m)

実施例10

式

【0102】

【化38】



で表される化合物：実施例Aにおいて得られた化合物22 mgとチオセミカルバジド20 mgにメタノール4 mlを加え22時間加熱還流した。反応液を濃縮乾固したのち、メタノール4 mlに溶解し、セファデックスLH-20(1. 8×35 cm)のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固すること

により表題の式(10)で表される化合物10. 7 mgを得た。

【0103】R_f値：0. 29(メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム：メタノール：テトラヒドロフラン=2:1:1)

FAB-MS(m/z) : 594(M+H)⁺

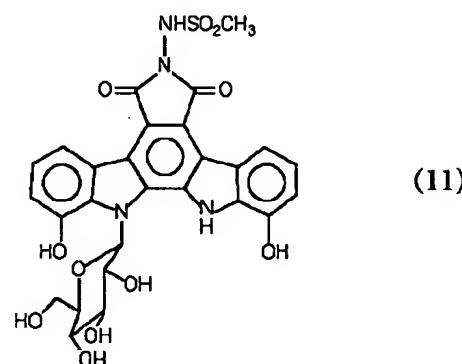
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) , δ(ppm) : 11. 0(1H, s), 10. 4(1H, brs), 10. 1(1H, brs), 9. 73(1H, brs), 8. 65(1H, d, J=7. 8Hz), 8. 49(1H, d, J=7. 8Hz), 8. 27(2H, s), 7. 21(2H, t, J=7. 8Hz), 7. 01~7. 12(3H, m), 5. 45(1H, brs), 5. 37(1H, brs), 5. 24(1H, brs), 4. 91(1H, brs), 3. 97~4. 10(2H, m), 3. 74(1H, m), 3. 62(2H, m), 3. 40(1H, m)

実施例11

式

【0104】

【化39】



で表される化合物：実施例1において得られた化合物9. 5 mgをテトラヒドロフラン(THF)2 mlに溶解し、これにメタンスルホン酸無水物(アルドリッヂ社)30 mgを加えた後、室温に48時間放置した。反応液を濃縮乾固し、メタノール2 mlに溶解してセファデックスLH-20(1. 8×34 cm)のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固し、表題の式(11)で表される化合物8. 3 mgを得た。

【0105】R_f値：0. 48(メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム：メタノール：テトラヒドロフラン=2:1:1)

FAB-MS(m/z) : 612(M)⁺

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) , δ(ppm) : 11. 0(1H, s), 10. 5(1H, brs), 10. 4(1H, s), 10. 1(1H, s), 8. 67(1H, d, J=7. 9Hz), 8. 50(1H, d, J=7. 7Hz), 7. 22(2H,

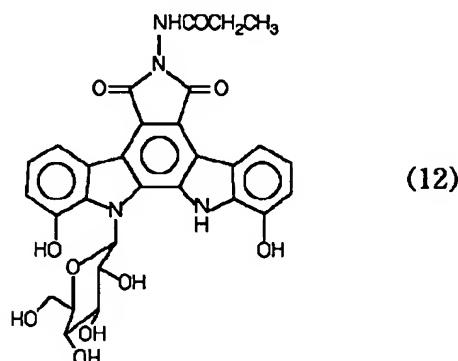
t, *J* = 7. 6 Hz), 7. 02~7. 07 (3H, m), 5. 43 (1H, d, *J* = 5. 8 Hz), 5. 36 (1H, br s), 5. 22 (1H, d, *J* = 5. 2 Hz), 4. 89 (1H, d, *J* = 4. 8 Hz), 4. 03 (2H, m), 3. 75 (1H, m), 3. 63 (2H, m), 3. 40 (1H, m)

実施例 1 2

式

【0106】

【化40】



で表される化合物：実施例 1において得られた化合物 1
1. 7 mg にメタノール 1 ml とテトラヒドロフラン 2 ml を加えて溶解し、プロピオン酸無水物（アルドリッヂ社）0. 1 ml を加えて室温に 4 時間攪拌した。反応液に水 2 ml とメタノール 3 ml を加えて 30 分間放置したのち、濃縮乾固し、メタノール 3 ml を加えて溶解した。これをセファデックス LH-20 (1. 8 × 30 cm) のクロマト塔にかけメタノールで溶出し、目的物を含む分画を濃縮乾固することにより表題の式 (12) で表される化合物 6. 2 mg を得た。

【0107】*Rf* 値：0. 55 (メルク社製、キーゼルゲル 60 F₂₅₄，展開溶媒；クロロホルム：メタノール：テトラヒドロフラン = 2 : 1 : 1)

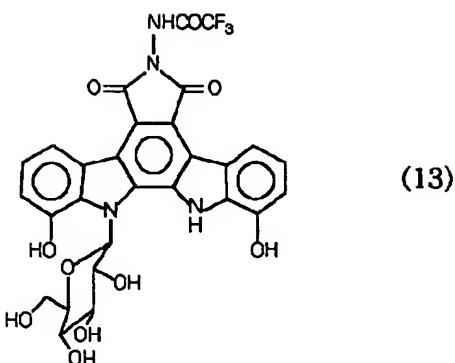
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)，δ (ppm) : 11. 0 (1H, s), 10. 6 (1H, br s), 10. 4 (1H, br s), 10. 0 (1H, s), 8. 64 (1H, d, *J* = 7. 8 Hz), 8. 47 (1H, d, *J* = 7. 8 Hz), 7. 20 (2H, t, *J* = 7. 8 Hz), 7. 00~7. 08 (3H, m), 5. 30~5. 45 (2H, m), 5. 21 (1H, m), 4. 92 (1H, m), 4. 02 (2H, m), 3. 75 (1H, m), 3. 62 (2H, m), 3. 38 (1H, m), 2. 39 (2H, q, *J* = 9. 3 Hz), 1. 16 (3H, t, *J* = 7. 3 Hz)

実施例 1 3

式

【0108】

【化41】



で表される化合物：実施例 1において得られた化合物 9. 9 mg をテトラヒドロフラン 2 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸無水物（アルドリッヂ社）0. 06 ml を加えて室温に 15 分間放置した。反応液に水 2 ml を加えてから濃縮乾固し、水 2 ml と酢酸エチル 1. 0 ml を加えて抽出操作を行って得られる酢酸エチル層を濃縮乾固した。得られた粗物質をメタノール 3 ml に溶解してセファデックス LH-20 (1. 8 × 30 cm) のクロマト塔にかけメタノールで溶出し、目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式 (13) で表される化合物 9. 5 mg を得た。

【0109】*Rf* 値：0. 53 (メルク社製、キーゼルゲル 60 F₂₅₄，展開溶媒；クロロホルム：メタノール：テトラヒドロフラン = 2 : 1 : 1)

FAB-MS (*m/z*) : 630 (M)⁺

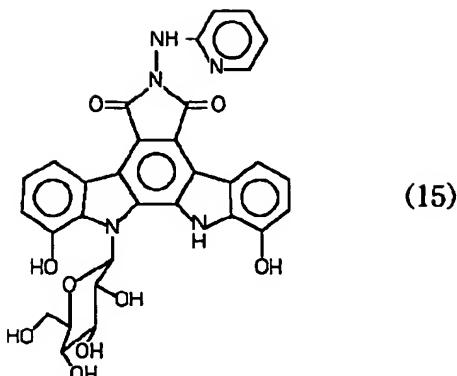
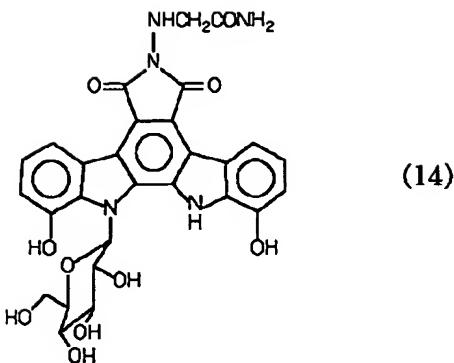
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)，δ (ppm) : 12. 7 (1H, br s), 11. 0 (1H, br s), 10. 5 (1H, br s), 10. 1 (1H, br s), 8. 61 (1H, d, *J* = 7. 6 Hz), 8. 45 (1H, d, *J* = 7. 9 Hz), 7. 21 (2H, t, *J* = 7. 6 Hz), 7. 02~7. 07 (3H, m), 5. 42 (1H, d, *J* = 5. 8 Hz), 5. 35 (1H, br s), 5. 21 (1H, br s), 4. 91 (1H, d, *J* = 5. 5 Hz), 4. 02 (2H, m), 3. 76 (1H, m), 3. 61 (2H, m), 3. 39 (1H, m)

実施例 1 4

式

【0110】

【化42】



で表される化合物：実施例 8において得られた化合物 3 1. 6 mg にメタノール 4 ml とベンゼン 4 ml を加えて溶解し、トリメチルシリルジアゾメタン（10%ヘキサン溶液、東京化成社）0. 15 ml を加えて室温に 10 分間放置してから濃縮乾固し、実施例 8において得られる化合物のメチルエステル体 2.9. 3 mgを得た。これをメタノール 5 ml に溶解してから濃アンモニア水 0. 6 ml を加えて室温で 16 時間搅拌した。反応液を濃縮乾固し、メタノール 3 ml を加えて溶解し、セファデックス LH-20 (1. 8 × 36 cm) のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより表題の式 (14) で表される化合物 16. 9 mgを得た。

【0111】Rf 値：0. 22 (メルク社製、キーゼルゲル 60 F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム：メタノール：テトラヒドロフラン=2:1:1)
 FAB-MS (m/z) : 592 (M+H)⁺
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 10. 9 (1H, s), 10. 4 (1H, br s), 10. 0 (1H, br s), 8. 69 (1H, d, J=7. 3 Hz), 8. 52 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 77 (1H, br s), 7. 39 (1H, br s), 7. 19 (2H, t, J=7. 8 Hz), 6. 98~7. 05 (3H, m), 6. 25 (1H, t, J=3. 9 Hz), 5. 41 (1H, d, J=5. 4 Hz), 5. 35 (1H, br s), 5. 20 (1H, d, J=5. 4 Hz), 4. 87 (1H, d, J=5. 4 Hz), 4. 02 (2H, m), 3. 74 (1H, m), 3. 68~3. 70 (4H, m), 3. 39 (1H, m)

実施例 15

式

【0112】

【化43】

で表される化合物：実施例 Aにおいて得られた化合物 1 1 mg と 2-ヒドロジノピリジン（アルドリッヂ社）1. 0 mg にメタノール 2 ml を加えて溶解し、1. 5 時間加熱還流した。反応液を濃縮乾固し、水 3.0 ml と酢酸エチル 5.0 ml を加えてから水層の pH を 1 N 塩酸で 5 に調整したのち、抽出操作を行って得られる酢酸エチル層を濃縮乾固した。得られた粗物質をメタノール 2 ml に溶解してセファデックス LH-20 (1. 8 × 36 cm) のクロマト塔にかけメタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固して表題の式 (15) で表される化合物 1.0 mgを得た。

【0113】Rf 値：0. 46 (メルク社製、キーゼルゲル 60 F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム：メタノール：テトラヒドロフラン=2:1:1)

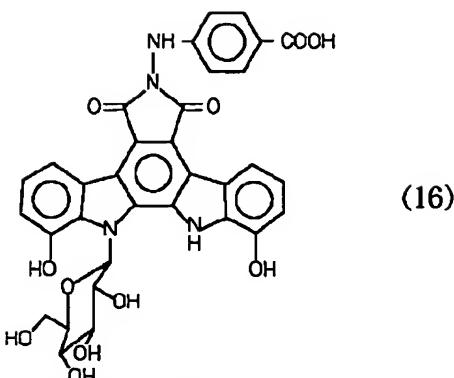
FAB-MS (m/z) : 612 (M+H)⁺
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 11. 0 (1H, s), 10. 4 (1H, s), 10. 0 (1H, s), 9. 34 (1H, s), 8. 65 (1H, d, J=8. 3 Hz), 8. 48 (1H, d, J=7. 8 Hz), 7. 95 (1H, d, J=4. 9 Hz), 7. 62 (1H, t, J=7. 8 Hz), 7. 18 (2H, t, J=7. 8 Hz), 7. 00~7. 08 (3H, m), 6. 86 (1H, d, J=7. 8 Hz), 6. 78 (1H, dd, J=4. 9, 7. 8 Hz), 5. 44 (1H, d, J=5. 8 Hz), 5. 37 (1H, br s), 5. 23 (1H, d, J=5. 8 Hz), 4. 92 (1H, br s), 4. 02 (2H, m), 3. 76 (1H, m), 3. 64 (2H, m), 3. 41 (1H, m)

実施例 16

式

【0114】

【化44】



で表される化合物：実施例Aにおいて得られた化合物2 4 mgと4-ヒドロジノ安息香酸（アルドリッヂ社）にメタノール4 mlを加え2時間加熱還流した。反応液をセファデックスLH-20 ($1.8 \times 44\text{ cm}$) のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより表題の式(16)で表される化合物20.9 mgを赤色結晶状粉末として得た。

[0115] R_f 値：0.31 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム：メタノール：テトラヒドロフラン=2:1:1)

FAB-MS (m/z) : 655 (M+H)⁺

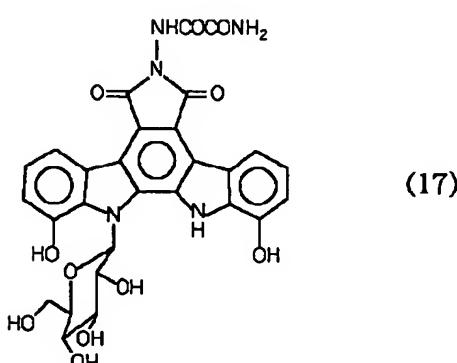
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 11.0 (1H, s), 10.5 (1H, br s), 10.1 (1H, br s), 9.11 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=7.9Hz), 8.48 (1H, d, J=7.9Hz), 7.80 (2H, d, J=8.3Hz), 7.18 (2H, t, J=7.6Hz), 7.01~7.08 (3H, m), 6.84 (2H, d, J=8.3Hz), 5.20~5.60 (3H, br s), 4.96 (1H, br s), 4.03 (2H, m), 3.76 (1H, m), 3.65 (2H, m), 3.41 (1H, m)

実施例17

式

[0116]

[化45]



で表される化合物：実施例Aで得られた化合物26 mgとオキザミックヒドロジン（アルドリッヂ社）38 mg

に50%メタノール6mlを加え、80°Cで20時間加熱攪拌した。反応液を濃縮乾固し、水15mlと酢酸エチル50mlとを加えてから1N塩酸でpH2に調整し、抽出操作を行った。酢酸エチル層を濃縮し、析出した結晶を濾取して表題の式(17)で表される化合物10mgを得た。

[0117] R_f 値：0.38 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム：メタノール：テトラヒドロフラン=2:1:1)

FAB-MS (m/z) : 606 (M+H)⁺

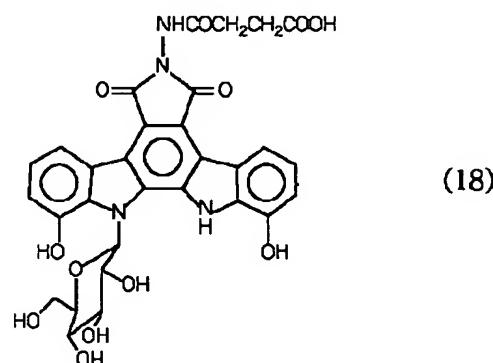
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 11.4 (1H, s), 11.0 (1H, s), 10.4 (1H, s), 10.0 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=7.9Hz), 8.46 (1H, d, J=7.9Hz), 8.38 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.21 (2H, t, J=7.9Hz), 7.02~7.07 (3H, m), 5.41 (1H, d, J=5.8Hz), 5.35 (1H, t, J=5.8Hz), 5.19 (1H, d, J=5.2Hz), 4.89 (1H, d, J=5.5Hz), 4.03 (2H, m), 3.76 (1H, m), 3.63 (2H, m), 3.40 (1H, m)

実施例18

式

[0118]

[化46]



で表される化合物：実施例1において得られた化合物26.7 mgと無水コハク酸5.5 mgをピリジン0.5 mlに溶解し、室温で18時間攪拌した。これを減圧下で濃縮乾固した後少量のN,N-ジメチルホルムアミドに溶解させ、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)

[クロマトレックスODS、 $20 \times 250\text{ mm}$ 、移動相：20%アセトニトリル]に付した。目的物を含む分取液を濃縮してアセトニトリルを除いた後、pHを2に調整し、酢酸エチル100mlで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、濃縮乾固した。これをメタノールに溶解し、セファデックスLH-20のカラムクロマトグラフィー(内径1.5cm、長さ90cm、メタノールで溶出)に付し、目的物を含む分画を濃

縮乾固することにより表題の式(18)で表される化合物9. 7 mgを橙色粉末として得た。

【0119】HPLC; R_t, 5. 3分(カラム:クロマトレックスODS, 内径4. 6mm, 長さ250m m, 検出; UV 305nm, 流速; 1ml/分, 移動相; 27. 5%アセトニトリル:トリフルオロ酢酸=1000:1)

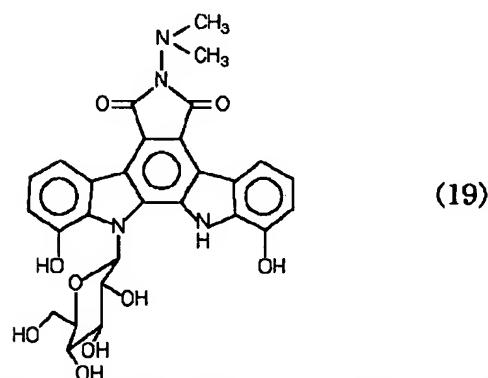
FAB-MS (m/z) : 657 (M+Na)⁺
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 11. 0 (1H, s), 10. 7 (1H, br s), 10. 4 (1H, br s), 10. 1 (1H, br s), 8. 64 (1H, d, J=7. 9Hz), 8. 47 (1H, d, J=7. 9Hz), 7. 19 (2H, t, J=7. 8Hz), 7. 01~7. 07 (3H, m), 5. 42 (2H, br s), 5. 22 (1H, br s), 4. 92 (1H, br s), 4. 02 (2H, m), 3. 75 (1H, m), 3. 63 (2H, m), 3. 40 (1H, m), 2. 65 (2H, t, J=7. 3Hz), 2. 52 (2H, t, J=7. 3Hz)

実施例19

式

【0120】

【化47】



で表される化合物: 実施例1において得られた化合物3. 0mgをN,N-ジメチルホルムアミド0. 5mlに溶解し、よう化メチル0. 1mlを加え、室温で18時間攪拌した。これを酢酸エチル50mlと混和し、1%炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで水で洗浄した後の酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、濃縮乾固した。これをメタノールに溶解し、セファデックスLH-20のカラムクロマトグラフィー(1. 5×90cm、メタノールで溶出)に付し、目的物を含む分画を濃縮乾固することにより表題の式(19)で表される化合物1. 8. 0mgを橙色粉末として得た。

【0121】R_f値: 0. 51 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄、展開溶媒; クロロホルム:メタノール:テトラヒドロフラン-酢酸=20:10:10:1) FAB-MS (m/z) : 563 (M+H)⁺¹H

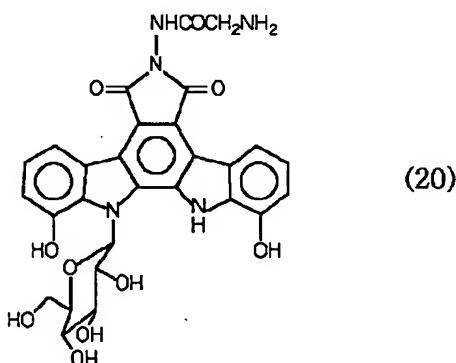
-NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 10. 9 (1H, s), 10. 3 (1H, s), 9. 95 (1H, s), 8. 70 (1H, d, J=8. 3Hz), 8. 53 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 18 (2H, t, J=7. 8Hz), 7. 00~7. 06 (3H, m), 5. 41 (1H, d, J=5. 4Hz), 5. 34 (1H, t, J=5. 4Hz), 5. 19 (1H, d, J=5. 4Hz), 4. 86 (1H, d, J=5. 4Hz), 4. 02 (2H, m), 3. 75 (1H, m), 3. 62 (2H, m), 3. 39 (1H, m), 3. 02 (6H, s)

実施例20

式

【0122】

【化48】



で表される化合物: t-ブチルオキシカルボニル(Boc)-グリシン82. 1mgを塩化メチレン1mlに溶解し氷冷下15分間攪拌した後、塩化メチレン1mlに溶解したジシクロヘキシカルボジイミド96. 7mgを加え氷冷下で15分間攪拌した。これに実施例1において得られた化合物227. 6mgをピリジン6mlに溶解して加え、室温で17時間攪拌した。反応液を濃縮乾固後、酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水、酸性水(pH 2)、次いで水で洗浄した後の酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、濃縮乾固した。これをシリカガルカラムクロマトグラフィー(1. 5×55cm、トルエン:メタノール=6:1で溶出)に付し、目的物を含む分画を濃縮乾固することにより表題の式(20)で表される化合物のBoc誘導体105. 2mgを橙色粉末として得た。これをトリフルオロ酢酸1. 2mlに溶解し室温で30分間攪拌してBoc基を除去した。反応液を濃縮乾固した後、水15mlに溶解しpH 7. 5~8に調整して、n-ブタノールで抽出した。n-ブタノール層(50ml)に水40mlを加え希塩酸を用いてpH 2に調整した後濃縮乾固した。得られた橙色粉末をメタノールに溶解し、セファデックスLH-20のカラムクロマトグラフィー(1. 5×58cm、メタノールで溶出)に付し、目的物を含む分画を濃縮乾固する事により表題の式(20)で表される化合物の塩酸塩63. 7

m g を橙色粉末として得た。

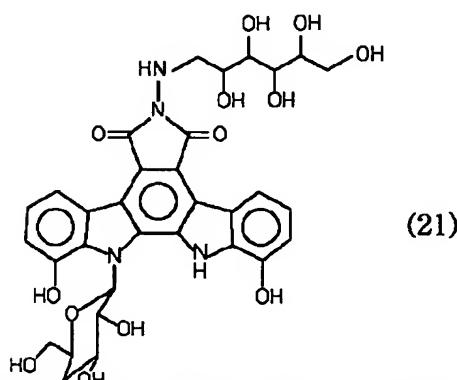
【0123】 HPLC ; R_t, 8. 7分 (カラム : クロマトレックスODS, 内径4. 6mm, 長さ250m m, 検出; UV 305nm, 流速; 1ml/分, 移動相; 20%アセトニトリル: トリフルオロ酢酸=100 0:1→70%アセトニトリル: トリフルオロ酢酸=1000:1, 30分間リニアグラジェント)
FAB-MS (m/z) : 592 (M+H)⁺
¹H-NMR (塩酸塩, 400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 11.3 (1H, br s), 11.0 (1H, br s), 10.5 (1H, s), 10.1 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.46 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.31 (2H, s), 7.19 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.03~7.08 (3H, m), 5.46 (1H, br s), 5.34 (1H, br s), 5.27 (1H, br s), 4.91 (1H, br d, J=4.9 Hz), 4.03 (2H, m), 3.98 (2H, s), 3.76 (1H, m), 3.64 (2H, m), 3.40 (1H, m)

実施例21

式

【0124】

【化49】



(21)

で表される化合物 : 実施例Aで得られた化合物40.0 mgをN,N-ジメチルホルムアミド3mlに溶解し、1-デオキシ-1-ヒドロジノ-D-ソルビトール42.2mg及びトリエチルアミン0.1mlを加え、16時間加熱還流した。これを室温に戻した後、セファデックスLH-20 (1.8×20cm) のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式(21)で表される化合物20.0mgを得た。

【0125】

FAB-MS (m/z) : 699 (M+H)⁺
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 10.91 (1H, s), 10.35 (1H, br s), 9.96 (1H, br s), 8.73 (1H, d, J=8.9Hz), 8.54 (1H, d,

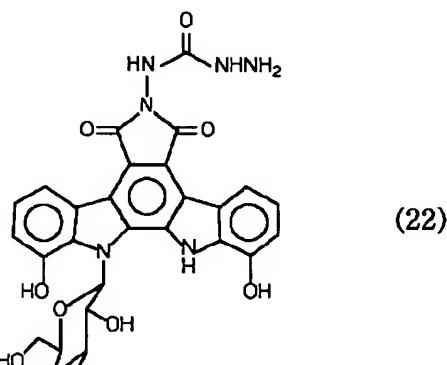
J=8.9Hz), 7.20 (2H, t, J=8.4Hz), 7.00~7.10 (3H, m), 5.76 (1H, t, J=3.8Hz), 5.42 (1H, d, J=5.5Hz), 5.37 (1H, br s), 5.22 (1H, d, J=5.5Hz), 4.89 (1H, br s), 4.67 (1H, d, J=3.4Hz), 4.45 (1H, d, J=5.1Hz), 4.37 (1H, d, J=7.0Hz), 4.25~4.43 (2H, m), 4.00 (2H, m), 3.55~3.80 (7H, m), 3.44~3.52 (2H, m), 3.35~3.44 (2H, m), 3.05~3.20 (2H, m)

実施例22

式

【0126】

【化50】



(22)

で表される化合物 : 実施例Aで得られた化合物100mgをN,N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、カルボヒドライド100mgを加え、80°Cで3時間攪拌した後、濃縮乾固した。これをメタノールに溶解し、不溶物をセライト濾過した。得られた濾液を濃縮した後、残渣を少量のメタノールに溶解し、セファデックスLH-20 (1.5×20cm) のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式(22)で表される化合物91.2mgを得た。

【0127】 R_f 値 : 0.1 (メルク社製, キーゼルゲル60F₂₅₄, 展開溶媒; クロロホルム-メタノール-テトラヒドロフラン=2:1:1)

FAB-MS (m/z) : 593 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 10.96 (1H, s), 10.40 (1H, s), 10.01 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=8.2Hz), 8.50 (1H, d, J=8.2Hz), 7.90 (1H, s), 7.17 (2H, t, J=6.9Hz), 7.00~7.10 (3H, m), 5.43 (1H, d, J=4.1Hz), 5.38 (1H, br s), 5.20 (1H, s), 4.90 (1H, s), 4.39 (2

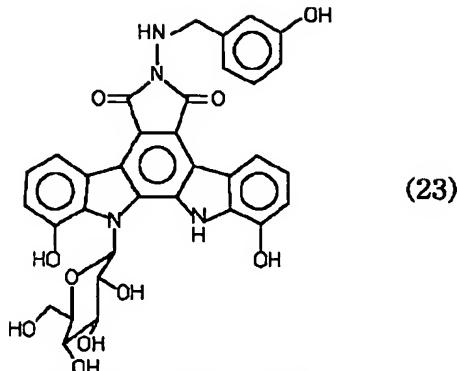
H, b r s), 4. 04 (2H, m), 3. 75 (1 H, m), 3. 55-3. 70 (2H, m), 3. 38 (1H, m)

実施例 23

式

【0128】

【化51】



で表される化合物：実施例Aで得られた化合物15. 0 mgをN, N-ジメチルホルムアミド1m1に溶解し、3-ヒドロキシベンジルヒドラジン2塩酸塩3.2mg及び10%炭酸水素ナトリウム水溶液0.1m1を加え80°Cで4時間攪拌した。これを酢酸エチル50m1と混和し、0.2N塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄した後、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで脱水後濃縮乾固した。これをメタノール少量に溶解し、セファデックスLH-20 (1.8×15cm) のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式(23)で表される化合物15.3mgを得た。

【0129】Rf値：0.22 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム-メタノール-テトラヒドロフラン=5:1:1)

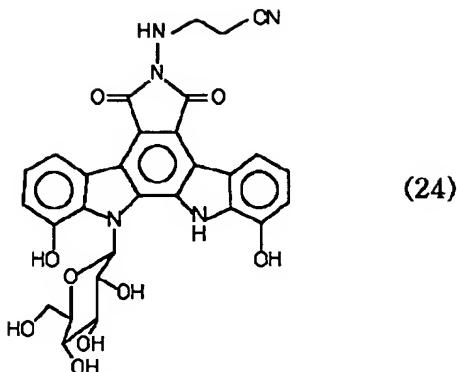
FAB-MS (m/z) : 641 (M+H)⁺
¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 10. 91 (1H, s), 10. 36 (1H, s), 9. 98 (1H, s), 8. 70 (1H, d, J=8. 4Hz), 8. 53 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 18 (2H, t, J=8. 4Hz), 6. 95-7. 10 (3H, m), 6. 15 (1H, t, J=4. 2Hz), 5. 42 (1H, d, J=5. 7Hz), 5. 34 (1H, b r s), 5. 23 (1H, d, J=4. 4Hz), 4. 91 (1H, d, J=5. 3Hz), 4. 00 (2H, m), 3. 72 (1H, m), 3. 55-3. 70 (2H, m), 3. 39 (1H, m), 3. 30 (2H, t d, J=4. 2, 6. 2Hz), 2. 69 (2H, t, J=6. 2Hz)

実施例 24

式

【0130】

【化52】



で表される化合物：実施例Aで得られた化合物64. 6 mgをN, N-ジメチルホルムアミド2m1に溶解し、2-シアノエチルヒドラジン3.0mgを加え、90°Cで1.5時間攪拌した。反応液に0.2N塩酸5.0m1を加え、酢酸エチル (50m1×2) で抽出した。酢酸エチル層を濃縮乾固した後、残渣を少量のメタノールに溶解し、セファデックスLH-20 (1.8×30cm) のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式(24)で表される化合物45.0mgを得た。

【0131】Rf値：0.39 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム：メタノール=3:1)

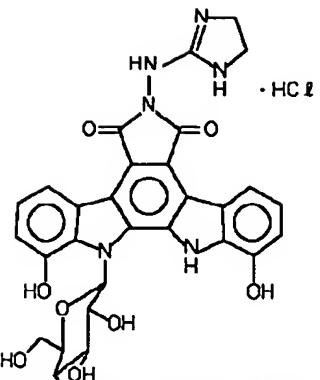
FAB-MS (m/z) : 588 (M+H)⁺
¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 10. 91 (1H, s), 10. 36 (1H, s), 9. 98 (1H, s), 8. 70 (1H, d, J=8. 4Hz), 8. 53 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 18 (2H, t, J=8. 4Hz), 6. 95-7. 10 (3H, m), 6. 15 (1H, t, J=4. 2Hz), 5. 42 (1H, d, J=5. 7Hz), 5. 34 (1H, b r s), 5. 23 (1H, d, J=4. 4Hz), 4. 91 (1H, d, J=5. 3Hz), 4. 00 (2H, m), 3. 72 (1H, m), 3. 55-3. 70 (2H, m), 3. 39 (1H, m), 3. 30 (2H, t d, J=4. 2, 6. 2Hz), 2. 69 (2H, t, J=6. 2Hz)

実施例 25

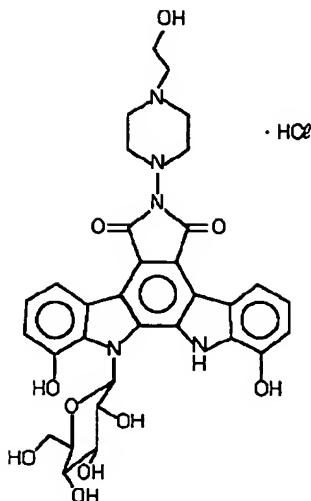
式

【0132】

【化53】



(25)



(26)

で表される化合物：実施例Aで得られた化合物1. 09 gをN, N-ジメチルホルムアミド35ml-水2mlに溶解し、2-ヒドロジノ-2-イミダゾリン臭化水素酸塩45.5mg及び炭酸水素ナトリウム211mgを加え、80°Cで2時間攪拌した後、濃縮乾固した。これを0.2N塩酸300mlに溶解し、n-ブタノール(1L×2)で抽出した。ブタノール層を濃縮乾固した後、少量のメタノールに溶解し、セファデックスLH-20(3.0×80cm)のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式(25)で表される化合物650mgを得た。

【0133】Rf値：0.55(メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄、展開溶媒；n-ブタノール：酢酸：水=4:1:1)

FAB-MS (m/z) : 603 (M+H)⁺
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 11.2 (1H, s), 10.90 (1H, br s), 10.50 (1H, s), 10.14 (1H, s), 9.42 (1H, br s), 8.92 (1H, br s), 8.62 (1H, d, J=10.6Hz), 8.45 (1H, d, J=9.5Hz), 7.22 (2H, t, J=6.5Hz), 7.02-7.10 (3H, m), 5.48 (1H, d, J=4.7Hz), 5.32 (2H, br m), 4.94 (1H, d, J=3.5Hz), 4.04 (2H, m), 3.70-3.90 (5H, m), 3.54-3.70 (2H, m), 3.41 (1H, m)

実施例26

式

【0134】

【化54】

で表される化合物：実施例Aで得られた化合物48.3mgをN, N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、1-アミノ-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン14.3mg及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液0.1mlを加え、80°Cで2時間攪拌した。これを酢酸エチル50ml、水50mlで分配した後、水層に0.2N塩酸5mlを加え、n-ブタノール(100ml×2)で抽出した。ブタノール層を濃縮乾固した後、少量のメタノールに溶解し、セファデックスLH-20(1.8×30cm)のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式(26)で表される化合物22mgを得た。

【0135】Rf値：0.53(メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄、展開溶媒；n-ブタノール：酢酸：水=4:1:1)

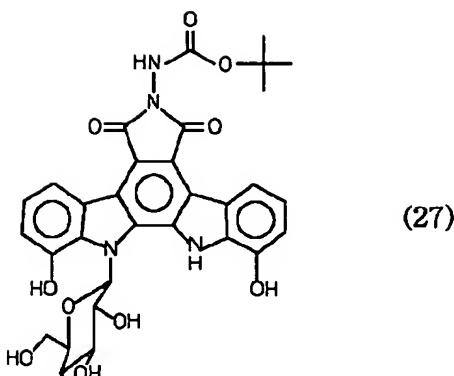
FAB-MS (m/z) : 648 (M+H)⁺
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 10.92 (1H, s), 10.50 (2H, br s), 10.10 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=7.2Hz), 8.50 (1H, d, J=8.9Hz), 7.18 (2H, t, J=8.9Hz), 7.02-7.12 (3H, m), 5.46 (1H, d, J=5.6Hz), 5.25-5.40 (3H, br m), 4.86 (1H, d, J=5.6Hz), 3.95-4.20 (4H, m), 3.70-3.90 (4H, m), 3.55-3.70 (4H, m), 3.20-3.50 (6H, m)

実施例27

式

【0136】

【化55】



(27)

で表される化合物：実施例 A で得られた化合物 2.4 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.6 ml に溶解し、カルバジン酸 t-ブチル 1.0 mg を加え、80°C で 6 時間攪拌した。これを酢酸エチル 5.0 ml と混和し、水 (3.0 ml × 2)、次いで飽和食塩水で洗浄した後、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、濃縮乾固した。残渣をメタノール 1 ml に溶解し、セファデックス LH-20 (1.6 × 20 cm) のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式 (27) で表される化合物 2.7.2 mg を得た。

【0137】 R_f 値：0.42 (メルク社製、キーゼルグル 60 F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム：メタノール = 4 : 1)

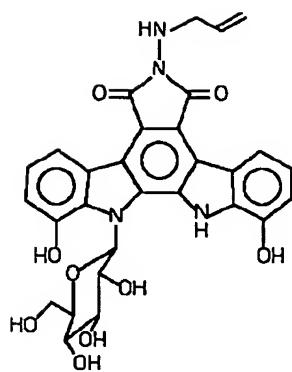
FAB-MS (*m/z*) : 634 (M+H)⁺
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 10.99 (1H, s), 10.42 (1H, s), 10.02 (1H, s), 9.82 (1H, br s), 8.65 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.49 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.18 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.00–7.10 (3H, m), 5.42 (1H, br s), 5.35 (1H, br s), 5.21 (1H, br s), 4.90 (1H, br s), 4.02 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.56–3.70 (2H, m), 3.40 (1H, m), 1.50 (9H, s)

実施例 28

式

【0138】

【化56】

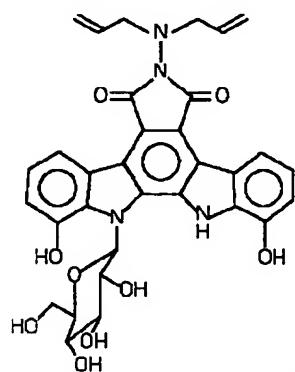


(28)

で表される化合物及び式

【0139】

【化57】



(29)

で表される化合物：実施例 1 で得られた化合物 1.77 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 6 ml に溶解し、アリルプロミド 0.68 ml を加え、室温で 1 日攪拌した。これに水 2.00 ml を加え酢酸エチル (2.00 ml × 3) で抽出後、酢酸エチル層を飽和食塩水で脱水後濃縮乾固した。残渣をメタノール 3 ml に溶解し、セファデックス LH-20 (2.5 × 40 cm) のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式 (28) で表される化合物 4.2.1 mg 及び式 (29) で表される化合物 6.7.5 mg を得た。

式 (28) で表される化合物

R_f 値：0.68 (メルク社製、キーゼルグル 60 F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム：メタノール = 2 : 1)

FAB-MS (*m/z*) : 575 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 10.90 (1H, s), 10.38 (1H, s), 9.98 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.52 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.20 (2H, t, J = 7.7 Hz), 6.95–7.08 (3H, m), 5.92 (2H, m), 5.40 (1H, d, J = 6.4 Hz), 5.32 (1H, m), 5.20 (2H, m), 5.05 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.88 (1H, d, J = 5.8 Hz), 4.00 (2H, m), 3.6

7-3. 78 (3H, m), 3. 58-3. 65 (2H, m), 3. 35 (1H, m)

式(29)で表される化合物

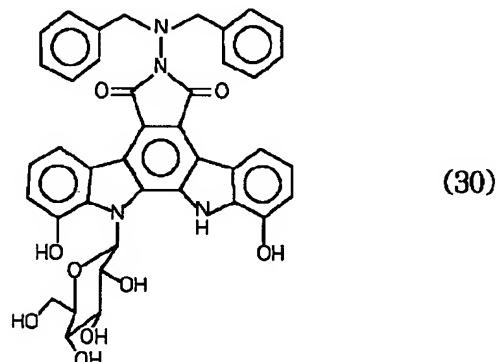
Rf 値: 0. 75 (メルク社製, キーゼルゲル 60F₂₅₄, 展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 2 : 1)
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 10. 91 (1H, s), 10. 40 (1H, brs), 10. 00 (1H, brs), 8. 66 (1H, d, J = 9. 4Hz), 8. 50 (1H, d, J = 9. 4Hz), 7. 18 (2H, t, J = 8. 0Hz), 7. 00-7. 10 (3H, m), 5. 90 (2H, ddt, J = 6. 3, 10. 2, 17. 0Hz), 5. 42 (1H, d, J = 5. 3Hz), 5. 33 (1H, brs), 5. 23 (2H, d, J = 17. 0Hz), 5. 22 (1H, brs), 5. 04 (2H, d, J = 10. 2Hz), 4. 91 (1H, brs), 4. 02 (2H, m), 3. 97 (4H, d, J = 6. 3Hz), 3. 70 (1H, m), 3. 51-3. 66 (2H, m), 3. 35 (1H, m)

実施例 29

式

【0140】

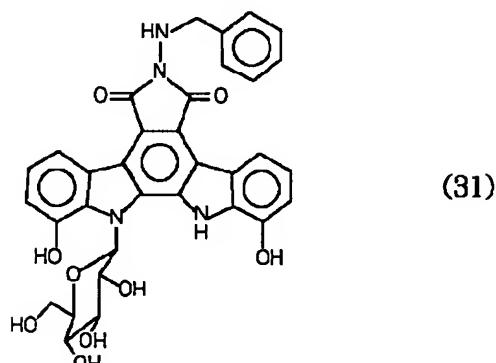
【化58】



で表される化合物及び式

【0141】

【化59】



で表される化合物: 実施例 1 で得られた化合物 20mg を N,N-ジメチルホルムアミド 1mL に溶解し、ベン

ジルプロミド 0. 3mL を加え終夜攪拌した。これを酢酸エチル 40mL と混和し、水 (30mL × 2)、次いで飽和食塩水で洗浄した後、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで脱水後濃縮乾固した。残渣をメタノール 1mL に溶解し、セファデックス LH-20 (1. 6 × 30cm) のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式 (30) で表される化合物 13. 2mg 及び式 (31) で表される化合物 7. 2mg を得た。

式(30)で表される化合物

Rf 値: 0. 44 (メルク社製, キーゼルゲル 60F₂₅₄, 展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 3 : 1)
FAB-MS (m/z) : 715 (M+H)⁺
¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 10. 85 (1H, s), 10. 35 (1H, s), 9. 96 (1H, s), 8. 65 (1H, d, J = 8. 5Hz), 8. 45 (1H, d, J = 9. 0Hz), 7. 50-7. 65 (4H, m), 7. 10-7. 40 (8H, m), 6. 95-7. 10 (3H, m), 5. 40 (1H, d, J = 5. 4Hz), 5. 30 (1H, brs), 5. 18 (1H, d, J = 4. 9Hz), 4. 83 (1H, d, J = 4. 9Hz), 4. 58 (2H, s), 4. 55 (2H, s), 4. 00 (2H, m), 3. 46-3. 80 (3H, m), 3. 36 (1H, m)

式(31)で表される化合物

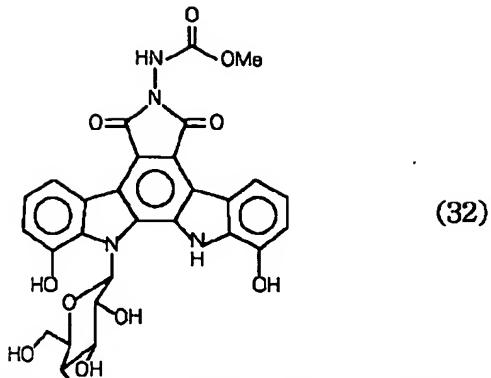
Rf 値: 0. 38 (メルク社製, キーゼルゲル 60F₂₅₄, 展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 3 : 1)
FAB-MS (m/z) : 625 (M+H)⁺
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 10. 88 (1H, s), 10. 40 (1H, brs), 10. 00 (1H, brs), 8. 67 (1H, d, J = 7. 9Hz), 8. 51 (1H, d, J = 7. 3Hz), 7. 50 (2H, d, J = 6. 9Hz), 7. 30 (2H, t, J = 6. 9Hz), 7. 21 (1H, t, J = 6. 9Hz), 7. 16 (2H, t, J = 7. 3Hz), 6. 96-7. 07 (3H, m), 6. 13 (1H, t, J = 5. 3Hz), 5. 42 (1H, d, J = 5. 9Hz), 5. 21 (1H, d, J = 5. 3Hz), 4. 91 (1H, brs), 4. 55 (1H, brs), 4. 28 (2H, d, J = 5. 3Hz), 4. 02 (2H, m), 3. 72 (1H, m), 3. 55-3. 70 (2H, m), 3. 40 (1H, m)

実施例 30

式

【0142】

【化60】



で表される化合物：実施例Aで得られた化合物1. 4 gをN, N-ジメチルホルムアミド30m1に溶解し、カルバジン酸メチル1gを加え、80℃で2時間搅拌した。これに水400m1を加え、酢酸エチル(500m1×3)で抽出した。抽出した酢酸エチル層を濃縮乾固し、メタノール5m1に溶解して、セファデックスLH-20(3.0×80cm)のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式(32)で表される化合物1. 3 gを得た。

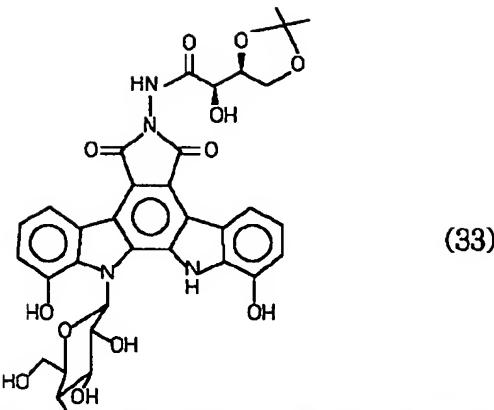
【0143】R_f値：0. 18 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム：メタノール=4:1)

FAB-MS (m/z) : 592 (M+H)⁺
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 11. 00 (1H, s), 10. 42 (1H, brs), 10. 18 (1H, s), 10. 04 (1H, brs), 8. 64 (1H, d, J=7. 6Hz), 8. 47 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 20 (2H, t, J=8. 3Hz), 7. 00-7. 10 (3H, m), 5. 42 (1H, brs), 5. 35 (1H, brs), 5. 21 (1H, brs), 4. 91 (1H, brs), 4. 02 (2H, m), 3. 75 (3H, s), 3. 50-3. 70 (3H, m), 3. 40 (1H, m)

実施例31

式

【0144】
 【化61】



で表される化合物：実施例Aで得られた化合物90mgをN, N-ジメチルホルムアミド1m1に溶解し、(2R, 3S)-3, 4-O-イソプロピリデン-2, 3, 4-トリヒドロキシブタンカルボヒドラジド67mgを加え、80℃で7時間、室温で3日間搅拌した。これに水50m1を加え、酢酸エチル(50m1×2)で抽出した。抽出した酢酸エチル層を濃縮乾固し、メタノール3m1に溶解し、セファデックスLH-20(1.8×25cm)のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式(33)で表される化合物112mgを得た。

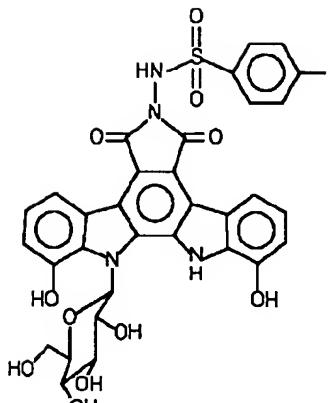
【0145】R_f値：0. 14 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム：メタノール=4:1)

FAB-MS (m/z) : 692 (M+H)⁺
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 11. 01 (1H, s), 10. 70 (1H, s), 10. 45 (1H, s), 10. 05 (1H, s), 8. 75 (1H, d, J=7. 4Hz), 8. 47 (1H, d, J=7. 4Hz), 7. 21 (2H, t, J=7. 4Hz), 7. 00-7. 10 (3H, m), 6. 26 (1H, d, J=6. 7Hz), 5. 44 (1H, d, J=5. 9Hz), 5. 39 (1H, brs), 5. 24 (1H, d, J=5. 9Hz), 4. 93 (1H, d, J=5. 9Hz), 4. 31 (1H, dd, J=6. 7, 11. 9Hz), 4. 22 (1H, t, J=6. 7Hz), 4. 10 (1H, dd, J=6. 7, 6. 7, 11. 9Hz), 4. 05 (2H, m), 3. 91 (1H, t, J=6. 7Hz), 3. 76 (1H, m), 3. 57-3. 71 (2H, m), 3. 40 (1H, m), 1. 45 (3H, s), 1. 36 (3H, s)

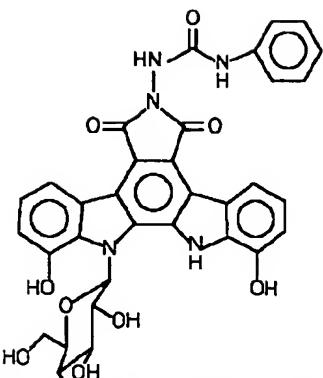
実施例32

式

【0146】
 【化62】



(34)



(35)

で表される化合物：実施例1で得られた化合物25mgを無水テトラヒドロフラン5mlに溶解し、p-トルエンスルホン酸無水物10mgを加え、室温で1日間攪拌した。反応液を濃縮乾固した後、メタノール1mlに溶解し、セファデックスLH-20 (1.8×20cm) のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式(34)で表される化合物12.3mgを得た。

【0147】Rf値：0.49 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム：メタノール：テトラヒドロフラン=3:1:1)

FAB-MS (m/z) : 688 (M+H)⁺
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 10.98 (1H, s), 10.87 (1H, s), 10.42 (1H, s), 10.05 (1H, s), 8.54 (1H, d, J=7.9Hz), 8.38 (1H, d, J=7.9Hz), 7.84 (2H, d, J=8.7Hz), 7.44 (2H, d, J=8.7Hz), 7.19 (2H, t, J=7.9Hz), 7.00-7.08 (3H, m), 5.43 (1H, d, J=4.7Hz), 5.35 (1H, br s), 5.23 (1H, d, J=4.9Hz), 4.90 (1H, d, J=4.4Hz), 4.04 (2H, m), 3.75 (1H, m), 3.55-3.70 (2H, m), 3.40 (1H, m), 2.42 (3H, s)

実施例33

式

【0148】

【化63】

で表される化合物：実施例1で得られた化合物20mgをテトラヒドロフラン2mlに溶解し、フェニルイソシアネート0.1mlを加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を濃縮乾固し、メタノール1mlに溶解し、セファデックスLH-20 (1.6×30cm) のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式(35)で表される化合物1.2mgを得た。

【0149】Rf値：0.38 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム：メタノール：テトラヒドロフラン=2:1:1)

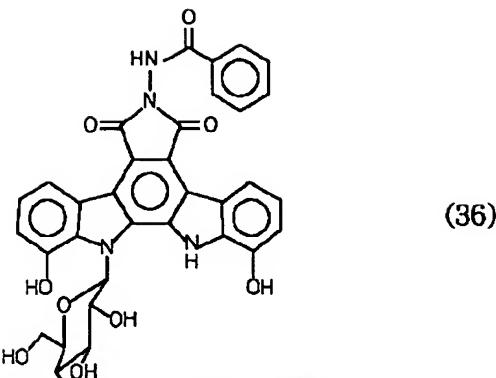
FAB-MS (m/z) : 653 (M+H)⁺
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 11.00 (1H, s), 10.40 (1H, br s), 10.10 (1H, br s), 9.48 (1H, s), 9.50 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=8.3Hz), 8.50 (1H, d, J=8.3Hz), 7.48 (2H, d, J=7.8Hz), 7.27 (2H, t, J=7.8Hz), 7.20 (2H, t, J=7.8Hz), 6.95-7.10 (4H, m), 5.43 (1H, d, J=4.2Hz), 5.30 (1H, br s), 5.23 (1H, br s), 4.95 (1H, br s), 4.03 (2H, m), 3.75 (1H, m), 3.58-3.70 (2H, m), 3.38 (1H, m)

実施例34

式

【0150】

【化64】



で表される化合物：実施例1で得られた化合物15mgをテトラヒドロフラン2mlに溶解し、ベンゾイルクロライド16μlを加え、室温で2時間搅拌した。溶媒を留去した後、残渣をメタノール1mlに溶解し、セファデックスLH-20 (1.6×20cm) のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式(36)で表される化合物12mgを得た。

【0151】Rf値：0.57 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム：メタノール：テトラヒドロフラン=2:1:1)

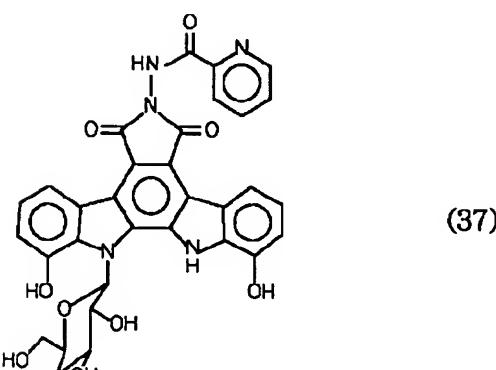
FAB-MS (m/z) : 639 (M+H)⁺
¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 11.35 (1H, brs), 11.04 (1H, s), 10.45 (1H, brs), 10.08 (1H, brs), 8.66 (1H, d, J=8Hz), 8.49 (1H, d, J=8.5Hz), 8.04 (2H, d, J=7.1Hz), 7.55-7.78 (3H, m), 7.20 (2H, t, J=8.5Hz), 7.00-7.15 (3H, m), 5.45 (2H, brs), 5.25 (1H, brs), 4.97 (1H, brs), 4.02 (2H, m), 3.55-3.82 (3H, m), 3.41 (1H, m)

実施例35

式

【0152】

【化65】



で表される化合物：実施例Aで得られた化合物25mg

をN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlに溶解し、α-ピコリン酸ヒドラジド30mgを加え、80℃で2時間搅拌した。これを酢酸エチル50mlと混和し、水、次いで飽和食塩水で洗净した後、無水硫酸ナトリウムで脱水後、濃縮乾固した。これをメタノール1mlに溶解し、セファデックスLH-20 (1.8×15cm) のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式(37)で表される化合物30mgを得た。

【0153】Rf値：0.58 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム：メタノ

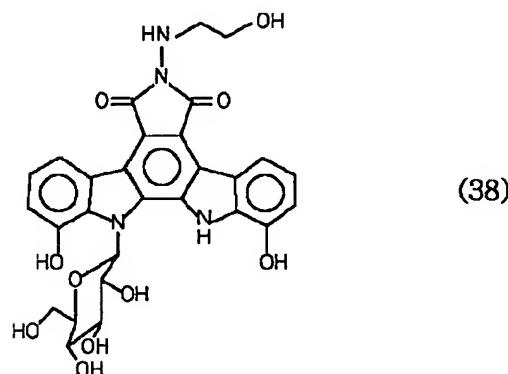
ール：テトラヒドロフラン=2:1:1)
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 11.43 (1H, s), 11.02 (1H, s), 10.45 (1H, s), 10.07 (1H, s), 8.82 (1H, d, J=4.2Hz), 8.75 (1H, d, J=7.3Hz), 8.48 (1H, d, J=7.8Hz), 8.12 (2H, m), 7.75 (1H, m), 7.20 (2H, t, J=7.0Hz), 7.00-7.15 (3H, m), 5.45 (1H, d, J=6.3Hz), 5.40 (1H, brs), 5.25 (1H, d, J=6.3Hz), 4.96 (1H, brs), 4.04 (2H, m), 3.76 (1H, m), 3.55-3.72 (2H, m), 3.42 (1H, m)

実施例36

式

【0154】

【化66】



で表される化合物：実施例Aで得られた化合物30mgをN,N-ジメチルホルムアミド1mlに溶解し、2-ヒドロジノエタノール30mgを加え、80℃で2時間搅拌した。溶媒を濃縮乾固した後、メタノール1mlに溶解し、セファデックスLH-20 (1.8×20cm) のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式(38)で表される化合物32mgを得た。

【0155】Rf値：0.32 (メルク社製、キーゼル

ゲル 60 F₂₅₄, 展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 2 : 1)

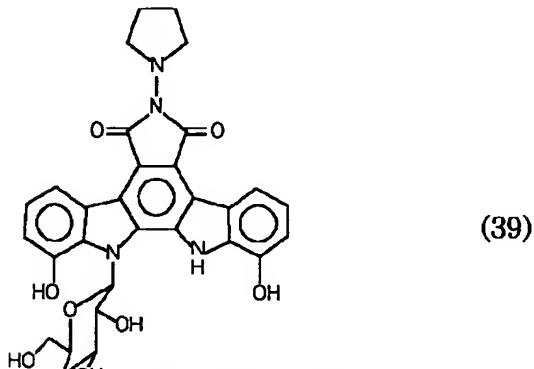
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 10.91 (1H, s), 10.35 (1H, br s), 9.98 (1H, br s), 8.70 (1H, d, J=6.7Hz), 8.53 (1H, d, J=6.9Hz), 7.18 (2H, t, J=7.6Hz), 6.99-7.06 (3H, m), 5.76 (1H, t, J=5.2Hz), 5.41 (1H, d, J=5.6Hz), 5.32 (1H, br s), 5.20 (1H, d, J=5.2Hz), 4.90 (1H, br s), 4.51 (1H, t, J=4.9Hz), 3.96-4.06 (2H, m), 3.73 (1H, m), 3.55-3.70 (4H, m), 3.39 (1H, m), 3.12 (2H, m)

実施例 37

式

【0156】

【化67】



で表される化合物：実施例 A で得られた化合物 40 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、1-アミノピロリジン塩酸塩 10 mg 及び炭酸水素ナトリウム水溶液 0.1 ml を加え、80°C で 2 時間攪拌した。これに水 40 ml を加え、酢酸エチル (40 ml × 2) で抽出した。抽出した酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、濃縮乾固した後、メタノール 1 ml に溶解し、セファデックス LH-20 (1.8 × 20 cm) のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式 (39) で表される化合物 10.0 mg を得た。

【0157】R_f 値: 0.33 (メルク社製、キーゼルゲル 60 F₂₅₄, 展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 4 : 1)

FAB-MS (m/z) : 589 (M+H)⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 10.91 (1H, s), 10.35 (1H, s), 9.95 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=8.3Hz), 8.52 (1H, d, J=8.3Hz), 7.16 (2H, t, J=7.6Hz),

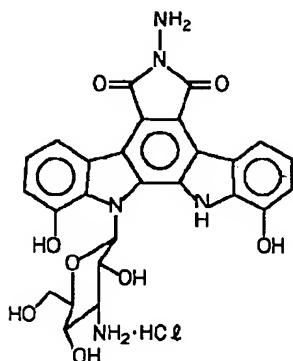
6.98-7.06 (3H, m), 5.40 (1H, d, J=5.5Hz), 5.33 (1H, t, J=5.7Hz), 5.18 (1H, d, J=5.5Hz), 4.85 (1H, d, J=4.8Hz), 4.02 (2H, m), 3.74 (1H, m), 3.53-3.68 (2H, m), 3.30-3.42 (5H, m), 1.97 (4H, m)

実施例 38

式

【0158】

【化68】



で表される化合物：PCT国際公開 WO 91/18003 に開示された化合物、6-ベンジルオキシメチル-1,11-ジベンジルオキシ-12,13-デヒドロ-5H-インドロ [2,3-a] ピロロ [3,4-c] カルバゾール-4,7 (6H) -ジオン 90 mg、酸化銀 1.3 g 及び 4 Å モレキュラーシーブ 550 mg を無水ベンゼン 30 ml に懸濁し、20 分間加熱還流した後、α-プロモ-3-デオキシ-3-アジド-2,4,6-トリアセチル-D-グルコース 416.4 mg の無水ベンゼン 5 ml 溶液を、10 分間かけて滴下した。さらに 2 日間加熱還流した後、不溶物をセライトを用いて濾過した。濾液を濃縮乾固した後、酢酸エチル 150 ml に溶解し、0.2N 塩酸、水、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで脱水後濃縮乾固した。これをクロロホルム 5 ml に溶解し、セファデックス LH-20 (3.0 × 80 cm) のクロマト塔にかけ、クロロホルムで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー [n-ヘキサン: アセトン: テトラヒドロフラン = 3:1:0.1 (R_f: 0.5)、次いでトルエン: アセトン = 10:1 (R_f: 0.5)] を用いて精製し、目的とする 6-ベンジルオキシメチル-1,11-ジベンジルオキシ-12,13-デヒドロ-13-(β-D-グルコピラノシリル)-5H-インドロ [2,3-a] ピロロ [3,4-c] カルバゾール-5,7 (6H) -ジオン 9.2 mg を得た。

【0159】こうして得られた化合物 9.2 mg をヒドライジン 1 水和物 1 ml に溶解し、室温で 4 時間攪拌し

た。これを酢酸エチル30mlに混和し、0.2N塩酸、水、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで脱水後濃縮乾固した。これをテトラヒドロフラン0.5ml-メタノール1mlに溶解し、パラジウムブラックを加え、水素気流下、室温で3時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾過した後、濾液に10%塩化水素-メタノール1.5mlを加えた後濃縮乾固した。残渣をメタノール0.5mlに溶解し、セファデックスLH-20(1.0×15cm)のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式(40)で表される化合物2.0mgを得た。

【0160】Rf値: 0.5 (マルク社製、キーゼルグル60F₂₅₄、展開溶媒; n-ブタノール:酢酸:水=4:1:1)

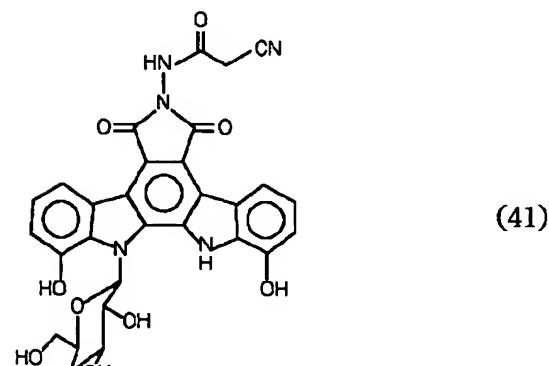
FAB-MS (m/z) : 534 (M+H)⁺
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 10.80 (1H, s), 10.48 (1H, s), 10.20 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=7.9Hz), 8.52 (3H, br), 8.50 (1H, d, J=9.2Hz), 7.61 (1H, d, J=6.6Hz), 7.16 (1H, dd, J=9.2, 9.2Hz), 7.10 (1H, dd, J=9.2, 9.2Hz), 7.05 (1H, dd, J=9.2, 9.2Hz), 7.00 (1H, dd, J=9.2, 9.2Hz), 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 6.16 (1H, d, J=3.9Hz), 5.18 (1H, br), 4.93 (1H, br), 4.40 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.03 (1H, m), 3.78 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.42 (1H, m)

実施例39

式

【0161】

【化69】



で表される化合物: 実施例Aで得られた化合物30mgをN,N-ジメチルホルムアミド1.5mlに溶解し、シアノ酢酸ヒドラジド60mgを加え、80℃で9時間攪拌した。これを酢酸エチル30mlと混和し、水、次

いで飽和食塩水で洗浄した後、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、濃縮乾固した。これを、メタノール少量に溶解し、セファデックスLH-20(1.5×15cm)のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式(41)で表される化合物27.8mgを得た。

【0162】Rf値: 0.53 (マルク社製、キーゼルグル60F₂₅₄、展開溶媒; クロロホルム:メタノール:テトラヒドロフラン=3:1:0.1)

FAB-MS (m/z) : 601 (M+H)⁺

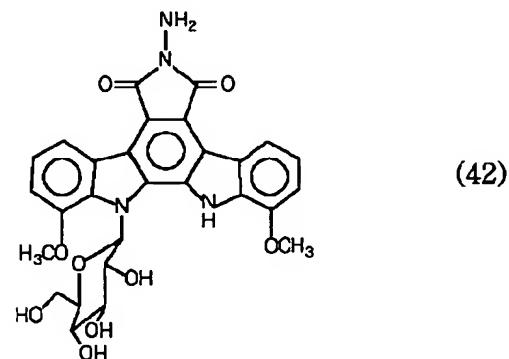
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 11.14 (1H, s), 11.01 (1H, s), 10.42 (1H, s), 10.04 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=7.6Hz), 8.47 (1H, d, J=7.6Hz), 7.21 (2H, t, J=7.6Hz), 7.05 (3H, t, J=7.6Hz), 5.41 (2H, d, J=4.5Hz), 5.19 (1H, d, J=6.8Hz), 4.90 (1H, d, J=6.8Hz), 4.13 (2H, s), 4.04 (2H, br), 3.75 (1H, m), 3.64 (2H, m), 3.43 (1H, m)

実施例40

式

【0163】

【化70】



で表される化合物: 12, 13-ジヒドロ-1, 11-ジヒドロキシ-13-(β-D-グルコピラノシリル)-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7(6H)-ジオン1gをテトラヒドロフラン25mlに溶解し、過剰量のジアゾメタンのエーテル溶液を加え、4℃で一夜攪拌した後、生じた黄色沈殿を濾取した。これをヒドラジン-水和物3mlに溶解し、室温で1.5時間反応した。反応後、精製水200mlを加えて生ずる沈殿を濾取し、精製水、メタノールで洗浄後、減圧下で乾燥することにより、表題の式(42)で表される化合物683.4mgを得た。

【0164】HPLC; Rt, 10.5分 (カラム: クロマトレックスODS, 内径4.6mm, 長さ250mm, 検出; UV 305nm, 流速; 1ml/min, 移動

相；メタノール：水=6:4)

FAB-MS (m/z) : 563 ($M+H$)⁺

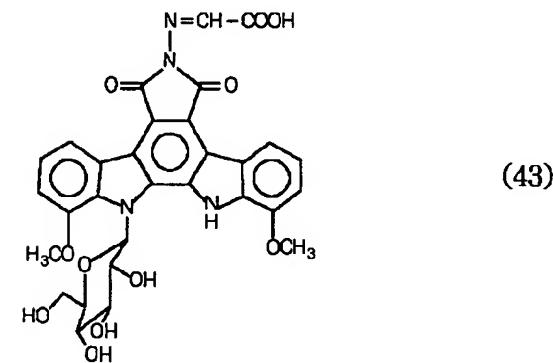
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 10.9 (1H, s), 8.87 (1H, d, J=7.8Hz), 8.65 (1H, d, J=7.8Hz), 7.35 (1H, t, J=7.8Hz), 7.23 (1H, t, J=7.8Hz), 7.25 (1H, d, J=7.8Hz), 7.18 (1H, d, J=7.8Hz), 6.90 (1H, d, J=9.3Hz), 5.40 (1H, brs), 5.18 (1H, brs), 5.00 (2H, brs), 4.90 (2H, brs), 4.06 (6H, s), 4.00 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.63 (2H, m), 3.42 (1H, m)

実施例4 1

式

【0165】

【化71】



で表される化合物：実施例2の方法に準じて、実施例4 0において得られた化合物679mgより表題の式(4 3)で表される化合物708.8mgを得た。

【0166】HPLC; R_t, 10.9分 (カラム:クロマトレックスODS, 内径4.6mm, 長さ250mm, 検出: UV310nm, 流速: 1ml/分, 移動相: アセトニトリル:水=2:8→アセトニトリル:水=6:4, 30分間リニアグラジェント)

FAB-MS (m/z) : 618 [M]⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 13.5 (1H, brs), 11.1 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.83 (1H, d, J=7.8Hz), 8.63 (1H, d, J=7.8Hz), 7.39 (1H, t, J=7.8Hz), 7.37 (1H, t, J=7.8Hz), 7.29 (1H, d, J=7.8Hz), 7.22 (1H, d, J=7.8Hz), 6.94 (1H, d, J=9.3Hz), 5.43 (1H, d, J=5.4Hz), 5.22 (1H, d, J=5.4Hz), 5.01 (1H, brs), 4.93 (1H, d, J=5.4Hz), 4.07 (6H, s), 4.05 (1H, m), 3.96

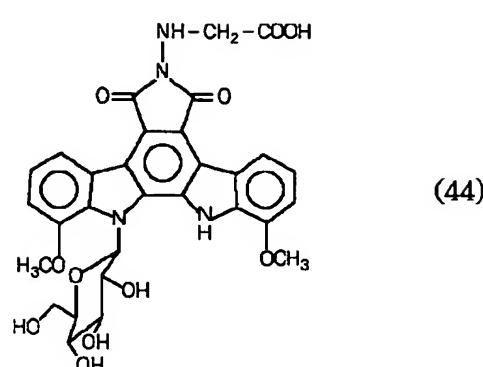
(1H, m), 3.79 (1H, m), 3.60 (2H, m), 3.44 (1H, m)

実施例4 2

式

【0167】

【化72】



で表される化合物：実施例4 1において得られた化合物704mgをN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、10%パラジウム-炭素(Pd-C)60mgを加え攪拌しながら6時間室温で水素添加した。反応液をセライトを敷いたろ紙を用いてPd-Cを濾去して得られた濾液に酢酸エチル200mlを加えた後、炭酸水素ナトリウムでpH8とした水(50ml)で抽出した。水層をpH2とした後、酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル層を2%炭酸水素ナトリウム水(70ml)にて抽出した。2%炭酸水素ナトリウム水層を減圧下で濃縮した後、ダイヤイオンHP20のカラム(内径3cm, 長さ30cm)に吸着させ、水洗後300mlのメタノールで溶出した。メタノール溶出液を濃縮乾固した後、少量のN,N-ジメチルホルムアミドに溶解させ、HPLC(カラム:クロマトレックスODS, 内径20mm, 長さ250mm, 検出: UV310nm, 流速: 9ml/分, 移動相: アセトニトリル:水=25:75)にて分取した。目的物を含む分取液を濃縮乾固した後、少量の水に溶解し、セファデックスG-15のカラムクロマトグラフィー(内径3cm, 長さ63cm)に付し、水:メタノール=9:1で溶出し、目的物を含む分画を濃縮後、凍結乾燥することにより表題の式(4 4)で表される化合物のナトリウム塩84.2mgを得た。

【0168】HPLC; R_t, 8.9分 (カラム:クロマトレックスODS, 内径4.6mm, 長さ250mm, 検出: UV310nm, 流速: 1ml/分, 移動相: アセトニトリル:水:トリフルオロ酢酸=300:700:1)

FAB-MS (m/z) : 643 ($M+Na$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 10.9 (1H, brs), 8.85 (1H, d, J=7.8Hz), 8.63 (1H, d, J=7.8Hz),

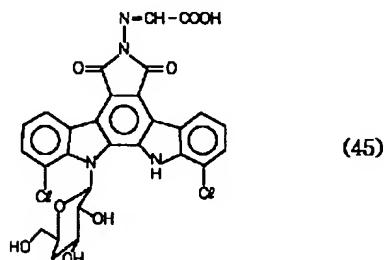
7. 8 Hz), 7. 33 (1H, t, J=7. 8 Hz), 7. 31 (1H, t, J=7. 8 Hz), 7. 24 (1H, d, J=7. 8 Hz), 7. 16 (1H, d, J=7. 8 Hz), 6. 89 (1H, d, J=9. 3 Hz), 5. 63 (1H, br s), 5. 42 (1H, br s), 5. 10 (1H, br s), 4. 99 (1H, br s), 4. 06 (6H, s), 4. 02 (2H, m), 3. 80 (1H, m), 3. 67 (1H, t, J=8. 8 Hz), 3. 58 (1H, m), 3. 42 (1H, t, J=8. 3 Hz), 3. 34 (2H, s)

実施例4 3

式

【0169】

【化73】



で表される化合物：実施例4で得られた化合物70mgを用いて実施例2と同じ方法で合成することにより、表題の式（45）で表される化合物23.8mgを得た。

【0170】FAB-MS (m/z) : 641 (M+H)⁺

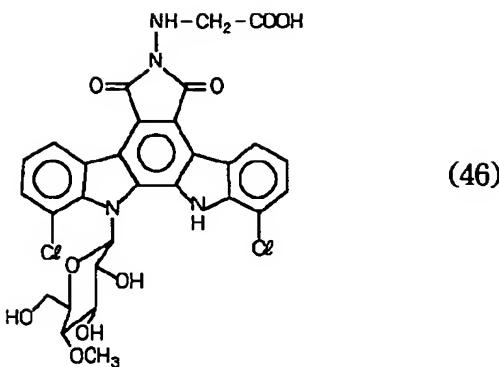
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 10. 8 (1H, s), 9. 26 (1H, d, J=7. 8 Hz), 9. 09 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 94 (1H, s), 7. 78 (1H, d, J=7. 8 Hz), 7. 74 (1H, d, J=7. 8 Hz), 7. 50 (2H, t, J=7. 8 Hz), 6. 98 (1H, d, J=9. 3 Hz), 5. 44 (1H, d, J=5. 9 Hz), 5. 33 (1H, br s), 5. 09 (1H, d, J=5. 4 Hz), 3. 96 (2H, m), 3. 85 (1H, m), 3. 67 (2H, m), 3. 59 (3H, s), 3. 56 (1H, m)

実施例4 4

式

【0171】

【化74】



で表される化合物：実施例4 3で得られた化合物1gを用いて実施例4 2と同じ方法で合成することにより、表題の式（46）で表される化合物210mgを得た。

【0172】

FAB-MS (m/z) : 643 (M+H)⁺

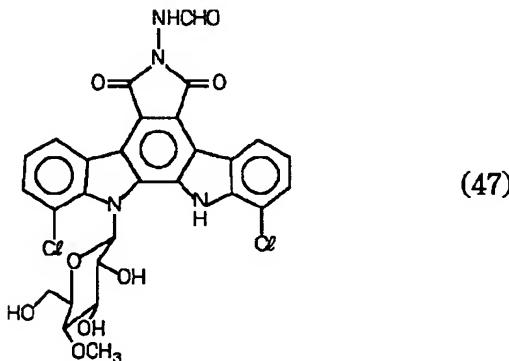
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 10. 7 (1H, s), 9. 26 (1H, d, J=7. 8 Hz), 9. 09 (1H, d, J=7. 8 Hz), 7. 74 (1H, d, J=7. 8 Hz), 7. 71 (1H, d, J=7. 8 Hz), 7. 46 (2H, t, J=7. 8 Hz), 6. 93 (1H, d, J=9. 2 Hz), 6. 00 (1H, br s), 5. 42 (1H, br s); 5. 31 (1H, br s), 5. 03 (1H, br s), 3. 96 (2H, br s), 3. 85 (2H, s), 3. 83 (1H, m), 3. 59 (3H, s), 3. 50-3. 70 (3H, m)

実施例4 5

式

【0173】

【化75】



で表される化合物：実施例4において得られた化合物51.4mgを用いて実施例5と同じ方法で合成することにより、表題の式（47）で表される化合物48.2mgを得た。

【0174】

FAB-MS (m/z) : 613 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ (ppm) : 10. 9 (1H, br s), 10. 8 (1

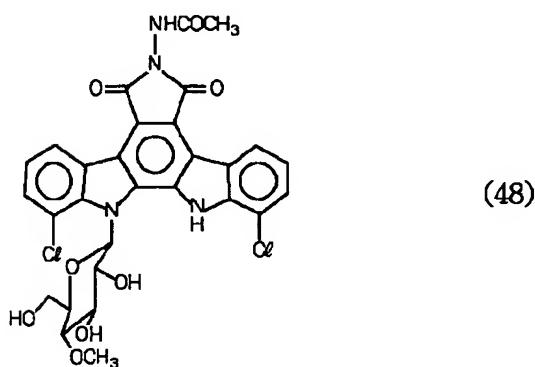
H, br s), 9. 20 (1H, m), 9. 03 (1H, m), 8. 48 (1H, s), 7. 75 (1H, d, J=7. 8 Hz), 7. 70 (1H, d, J=7. 8 Hz), 7. 45 (2H, t, J=7. 8 Hz), 6. 93 (1H, br t, J=9. 3 Hz), 5. 41 (2H, m), 5. 04 (1H, d, J=5. 9 Hz), 3. 99 (2H, br s), 3. 86 (1H, m), 3. 60 (3H, s), 3. 52-3. 67 (3H, m)

実施例 4 6

式

【0175】

【化76】



で表される化合物：実施例 4 で得られた化合物 14. 1 mg を用いて実施例 6 と同じ方法で合成することにより、表題の式 (48) で表される化合物 13 mg を得た。

【0176】

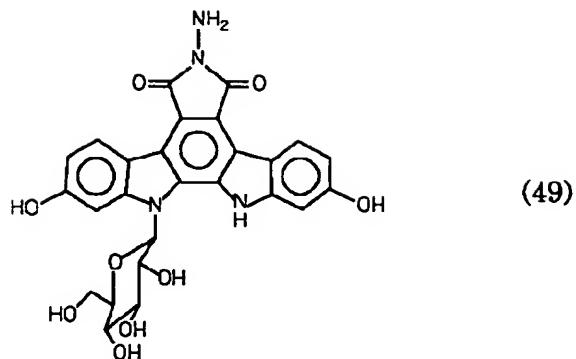
FAB-MS (m/z) : 627 ($M+H$)⁺
¹H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm) : 10. 8 (2H, s), 9. 20 (1H, m), 9. 04 (1H, m), 7. 74 (2H, m), 7. 47 (2H, m), 6. 93 (1H, m), 5. 41 (1H, m), 5. 32 (1H, br s), 5. 04 (1H, m), 3. 96 (2H, br s), 3. 85 (1H, m), 3. 58 (3H, s), 3. 50-3. 70 (3H, m), 2. 12 (3H, s)

実施例 4 7

式

【0177】

【化77】



で表される化合物：12, 13-ジヒドロ-2, 10-ジヒドロキシ-13-(β -D-グルコピラノシリル)-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7-(6H)ジオン 3. 2 mg にヒドラジン-水和物 1 ml を加え、室温にて 2 時間攪拌した。これを酢酸エチル-0. 2 N 塩酸で分配した後、酢酸エチル層を水、次いで飽和食塩水で洗浄後、濃縮乾固した。残渣を少量のメタノールに溶解し、セファデック SLH-20 (1. 0 × 5 cm) のクロマト塔に付し、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式 (49) で表される化合物 3. 0 mg を得た。

【0178】Rf 値: 0. 22 (メルク社製、キーゼルゲル 60 F₂₅₄、展開溶媒: クロロホルム: メタノール: テトラヒドロフラン = 3 : 1 : 1)

FAB-MS (m/z) : 534 [M]⁺

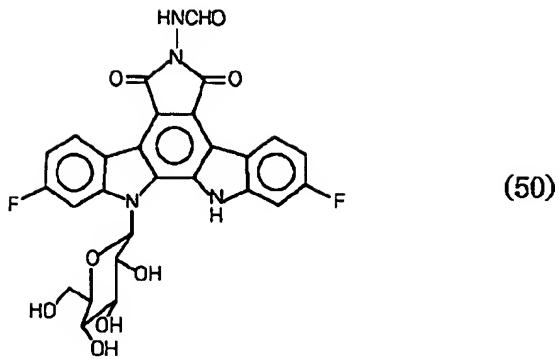
¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm) : 11. 16 (1H, s), 9. 76 (1H, s), 9. 73 (1H, s), 8. 90 (1H, d, J=7. 3 Hz), 8. 82 (1H, d, J=7. 3 Hz), 7. 18 (1H, d, J=2. 0 Hz), 6. 98 (1H, d, J=2. 0 Hz), 6. 83 (2H, dt, J=2. 0, 7. 3 Hz), 5. 97 (1H, d, J=7. 2 Hz), 5. 84 (1H, t, J=3. 3 Hz), 5. 32 (1H, d, J=5. 3 Hz), 5. 10 (1H, d, J=5. 3 Hz), 4. 93 (1H, d, J=5. 2 Hz), 4. 90 (2H, s), 4. 04-3. 86 (2H, m), 3. 78 (1H, m), 3. 60-3. 35 (3H, m)

実施例 4 8

式

【0179】

【化78】



で表される化合物：2, 10-ジフルオロ-12, 13-ジヒドロ-13-(β -D-グルコピラノシリル)-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7(6H)-ジオン7. 1mgに抱水ヒドラジン0. 4m1を加え室温にて40分間攪拌した。これに濃塩酸1. 34m1を加えた後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗後濃縮した後、残渣をN, N-ジメチルホルムアミド3. 7m1、濃塩酸0. 37m1に溶解し、室温にて終夜攪拌した。これを酢酸エチル、水で分配し、酢酸エチル層を濃縮乾固した。残渣を少量のエタノールに溶解し、セファデックスLH-20のクロマト塔に付し、エタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式(50)で表される化合物4. 6mgを得た。

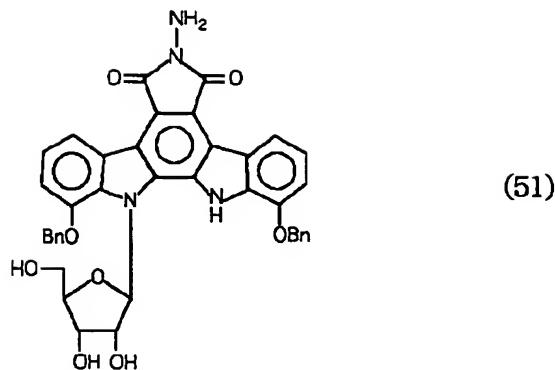
【0180】 FAB-MS (m/z) : 566 [M]⁺
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 11. 9 (1H, s), 10. 8 (1H, br s), 9. 07 (1H, dd, J=5. 8, 8. 8Hz), 9. 01 (1H, dd, J=5. 9, 8. 8Hz), 8. 45 (1H, s), 7. 93 (1H, br d, J=8. 8Hz), 7. 44 (1H, br d, J=8. 8Hz), 7. 27 (2H, m), 6. 28 (1H, d, J=8. 8Hz), 6. 20 (1H, br s), 5. 42 (1H, br s), 5. 13 (1H, br d, J=5. 4Hz), 4. 96 (1H, d, J=5. 4Hz), 4. 09 (1H, br d, J=7. 3Hz), 3. 94 (2H, m), 3. 83 (1H, br d, J=7. 3Hz), 3. 58 (1H, m), 3. 45 (1H, m)

実施例49

式

【0181】

【化79】



で表される化合物(Bnはベンジル基を示す)：6-ベンジルオキシメチル-1, 11-ジベンジルオキシ-12, 13-ジヒドロ-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7(6H)-ジオン100mg、酸化銀1. 4g及び4Åモレキュラーシーブ0. 7gを無水ベンゼン40m1に懸濁し、20分間加熱還流した後、1-ブロモ-2, 3, 5-トリ-O-アセチル-D-リボースの無水ベンゼン10m1溶液を10分間かけて滴下した。さらに3時間加熱還流した後、不溶物をセライトを用いて濾過した。濾液を濃縮乾固した後、酢酸エチル100m1に溶解し、0. 2N塩酸、水、次いで飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固した。これをクロロホルムに溶解し、セファデックスLH-20 (2. 5×20cm) のクロマト塔にかけ、クロロホルムで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固し、残渣をシリカゲル (2. 5×25cm) のクロマト塔にかけ、トルエン-酢酸エチル (3:1) で溶出し、目的物を含む分画を濃縮乾固した。残渣をさらに分取薄層クロマトグラフィー (トルエン-酢酸エチル=5:1 (Rf=0. 6)) を用いて精製し、6-ベンジルオキシメチル-1, 11-ジベンジルオキシ-12, 13-ジヒドロ-13-(β -D-リボフラノシリル)-5H-インドロ[2, 3-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5, 7(6H)-ジオン20. 8mgを得た。

【0182】 この化合物20. 8mgをヒドラジン-水和物2m1に溶解し、室温で2時間攪拌した。これを酢酸エチル30m1に混和し、0. 2N塩酸、水、次いで飽和食塩水で洗浄した後、濃縮乾固した。これをメタノールに溶解し、セファデックスLH-20 (1. 0×15cm) のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール=10:1 (Rf=0. 5)) を用いて精製することにより、表題の式(51)で表される化合物2. 9mgを得た。

【0183】 Rf値: 0. 5 (メルク社製、キーゼルグル60F₂₅₄, 展開溶媒; クロロホルム:メタノール=10:1)

FAB-MS (m/z) : 684 [M]⁺

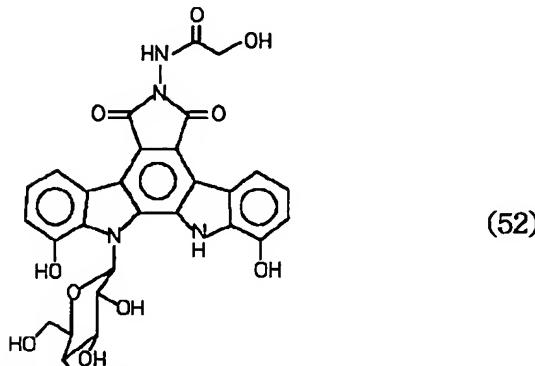
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 10.45 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=0.75Hz), 8.68 (1H, d, J=0.75Hz), 7.18 (2H, d, J=0.75Hz), 7.11 (2H, d, J=0.75Hz), 7.20-7.50 (11H, m), 5.35-5.45 (5H, m), 5.17 (1H, d, J=0.38Hz), 5.10 (1H, d, J=0.45Hz), 4.98 (2H, s), 3.90-4.00 (2H, m), 3.60-3.70 (2H, m)

実施例50

式

【0184】

【化80】



で表される化合物：実施例Aで得られた化合物33.0mgをN,N-ジメチルホルムアミド3mlに溶解し、ヒドロキシ酢酸ヒドラジド8.4mgを加え、80℃で2日間攪拌した。これを濃縮乾固した後、少量のメタノールに溶解し、セファデックスLH-20 (1.5×2.5cm) のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固後、残渣を酢酸エチル30mlに溶解し、水で洗浄し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固した。この残渣をメタノール少量に溶解し、セファデックスLH-20 (1.5×1.5cm) のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式(52)で表される化合物29.0mgを得た。

【0185】

FAB-MS (m/z) : 593 [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 11.00 (1H, s), 10.55 (1H, s), 10.41 (1H, s), 10.02 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=7.8Hz), 8.47 (1H, d, J=7.8Hz), 7.20 (2H, t, J=7.8Hz), 7.04 (3H, m), 5.88 (1H, t, J=7.0Hz), 5.41 (1H, d, J=6.2Hz), 5.35 (1H, br), 5.20 (1H, d, J=6.2Hz), 4.90 (1H, d, J=6.2Hz), 4.16 (2H, d, J=

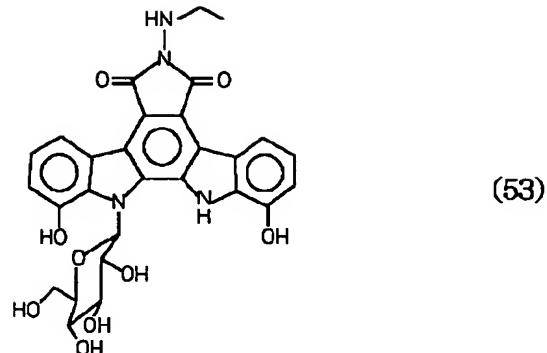
5.7Hz), 4.03 (2H, m), 3.74 (1H, m), 3.59-3.68 (2H, m), 3.39 (1H, m)

実施例51

式

【0186】

【化81】



で表される化合物：実施例Aで得られた化合物35.0mgをN,N-ジメチルホルムアミド1.0mlに溶解し、エチルヒドラジンシュウ酸塩35.0mg、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液0.5mlを加え、80℃で1日間攪拌した。これを濃縮乾固し、残渣をメタノール少量に溶解し、セファデックスLH-20 (1.5×1.5cm) のクロマト塔にかけ、メタノールで溶出した。目的物を含む分画を濃縮乾固することにより、表題の式(53)で表される化合物20.8mgを得た。

【0187】Rf値: 0.5 (メルク社製、キーゼルゲル60F₂₅₄、展開溶媒；クロロホルム:メタノール:テトラヒドロフラン=2:1:1)

FAB-MS (m/z) : 563 [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) , δ (ppm) : 10.90 (1H, s), 10.35 (1H, s), 9.96 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=7.9Hz), 8.54 (1H, d, J=7.9Hz), 7.17 (2H, t, J=7.9Hz), 7.03 (3H, m), 5.72 (1H, t, J=4.8Hz), 5.41 (1H, d, J=6.3Hz), 5.35 (1H, t, J=4.0Hz), 5.21 (1H, d, J=4.0Hz), 4.87 (1H, d, J=6.3Hz), 3.96-4.09 (2H, m), 3.73-3.77 (1H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 3.37-3.45 (1H, m), 3.07 (2H, m), 1.09 (3H, t, J=7.1Hz)

実施例52

日局マクロゴール400 600gを注射用蒸留水400gに溶解した溶液に実施例5の化合物50gを溶解した後、0.2μmのフィルターで除菌濾過した。濾過した溶液を洗浄・滅菌したバイアルに5mlずつ常法に従い充填した後、施栓・キャップして、1バイアル当り実

施例5の化合物250mgを含む注射剤とした。尚、投与は5%グルコース等の輸液500mlに本注射剤5mlから10ml（実施例5の化合物250mgから500mg）を添加希釈して点滴静注剤とした。

【0188】

【発明の効果】本発明の化合物は、優れた抗腫瘍効果を有することから医薬の分野において抗腫瘍剤として有用である。

【0189】

フロントページの続き

(72)発明者 大久保 滉
茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式
会社つくば研究所内

(72)発明者 須田 寛之
茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式
会社つくば研究所内